Über
CYCLOPENTADIENO-PHENANTHRENE
neuartige Dehydrierungsprodukte von
STEROIDEN

von

HANS-GÜNTER NEUMANN

1961

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie
Direktor: Prof. Dr. Adolf Butenandt

Über

C Y C L O P E N T A D I E N O - P H E N A N T H R E N E

neuartige Dehydrierungsprodukte von

S T E R O I D E N

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt
von
Hans-Günter Neumann
aus München

Mai 1961

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1. Berichterstatter: Professor Dr.H. Dannenberg

2. Berichterstatter: Professor Dr.A. Butenandt

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Juni 1961

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Professor Dr. H. Dannenberg im Max-Planck-Institut für Biochemie, München, in der Zeit von Juni 1958 bis Februar 1961 durchgeführt.

Das fördernde Interesse, das Herr Professor Dr. A. Butenandt der Arbeit entgegenbrachte, verpflichtet mich zu grossem Dank.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. H. Dannenberg für die vielen Anregungen, die er mir für diese Arbeit gab, und die stete Hilfsbereitschaft.

Fräulein G. Schild und Fräulein I. Köhler möchte ich für die Aufnahme der UV- und IR-Spektren, Fräulein I. Brachmann für die Durchführung der Tierversuche danken.

Inhaltsverzeichnis

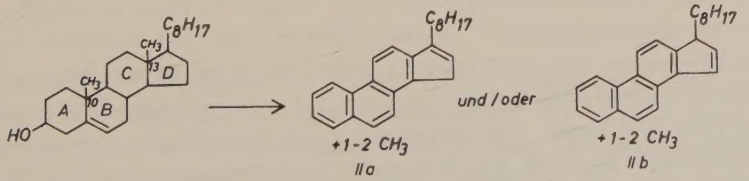
		Seite
I.	Einleitung und Skizzierung der Aufgabe	5
II.	Zur Dienol-Benzol-Umlagerung	9
	1) Selen-Dehydrierung von Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestatrien	11
	2) Dienol-Benzol-Umlagerung von $\Delta^{1,4}$-Dienon-(3)-steroiden nach homologer Reduktion mit Methylmagnesiumjodid	15
	3) Dienol-Benzol-Umlagerung von $\Delta^{1,4,6}$-Trienon-(3)-steroiden nach direkter Reduktion	17
	4) Dienol-Benzol-Umlagerung von $\Delta^{1,4,6}$-Androstatrienol-(17ß)-on-(3)-propionat nach homologer Reduktion mit Methylmagnesiumjodid	19
	5) Über den Verlauf der Dienol-Benzol-Umlagerung	22
	6) Biologische Versuche	26
III.	Chloranil-Dehydrierung von 4-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestatrien	27
IV.	Über 3',3'-Disubstitution bei Chloranil-Dehydrierungsprodukten von Steroiden	34
V.	Über den Verlauf der vollständigen Dehydrierung von Steroiden mit Chloranil	48
VI.	Beschreibung der Versuche	56
VII.	Zusammenfassung	101
VIII.	Literaturverzeichnis	103

I. Einleitung und Skizzierung der Aufgabe

Zur Untersuchung der Frage, ob die Entstehung spontaner Tumoren bei Mensch und Tier verursacht sein kann durch die Bildung krebserzeugender polycyclischer, aromatischer Kohlenwasserstoffe, die durch einen fehlgeleiteten Stoffwechsel aus Steroiden hervorgehen, ist das Studium der Aromatisierung der Steroide von Bedeutung[1,2,3].

Eine vollständige Aromatisierung von Steroiden im Organismus ist noch nicht bekannt geworden, sie gelang bisher nur mit Platin-Kohle oder mit Selen auf Temperaturen um oder über 300°. H. Dannenberg und Mitarb.[4] haben nun gezeigt, daß Cholesterin auch unter milderen Bedingungen völlig dehydriert werden kann und zwar durch Einwirkung eines Chinons.

Bei der Dehydrierung von Cholesterin (I) mit Chloranil (Tetrachlor-p-benzochinon) in siedendem Xylol erhielten H. Dannenberg und Mitarb. zwei aromatische Kohlenwasserstoffe[4]. Über ihre Konstitution ließ sich auf Grund der Zusammensetzung, der UV- und IR-Spektren aussagen, daß das Ringsystem des Cholesterins vollkommen dehydriert ist, die aliphatische Seitenkette erhalten geblieben ist und die angularen Methylgruppen gewandert, eventuell auch abgespalten sind. Aus Modellreaktionen wurde geschlossen, daß es sich um Verbindungen vom Typ des 1:2-Cyclopentadieno-phenanthrens (II a,b) handelt[5].



Aufgabe der vorliegenden Arbeit war die weitere Konstitutionsermittlung dieser Kohlenwasserstoffe durch Untersuchung der noch offenen Fragen:

1) Beweis für das Vorliegen des Vierringsystems der Steroide in den Chloranil-Dehydrierungsprodukten,

2) Lage der zusätzlichen Doppelbindung im Fünfring (II a,b),

3) Schicksal der angularen Methylgruppen an den C-Atomen 10 und 13 des Cholesterins (vgl. I).

Der Beweis für das Vorliegen des Vierringsystems der Steroide in den Chloranil-Dehydrierungsprodukten des Cholesterins sollte sich erbringen lassen durch Hydrierung der zusätzlichen Doppelbindung im Fünfring und anschließende Dehydrierung des Hydrierungsproduktes mit Selen, wobei sich, wenn das Vierringsystem der Steroide vorliegt, Methyl-Homologe des 1:2-Cyclopenteno-phenanthrens bilden sollten.

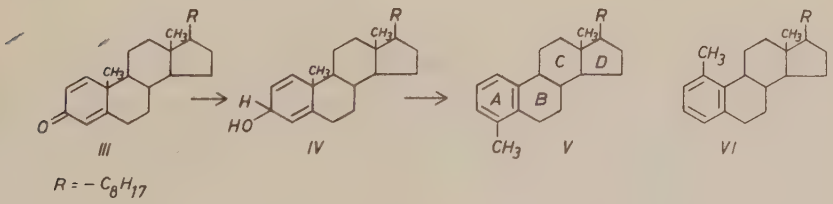
Aus den UV-Spektren und der Analyse der für den Substistutionstyp aromatischer Verbindungen charakteristischen γ-Schwingungen der IR-Spektren der Hydrierungsprodukte bzw. der eventuell daraus entstehenden Methyl-Homologen des 1:2-Cyclopenteno-phenanthrens sollten sich zugleich Rückschlüsse auf das Vorhandensein bzw. auf die Stellung von Methylgruppen am aromatischen System ziehen lassen, da die UV-[6] und IR-Spektren[7] aller Monomethyl-Homologen und einer Reihe von Dimethyl-Homologen des 1:2-Cyclopenteno-phenanthrens bekannt und gut untersucht sind.

Die Untersuchungen an synthetisch dargestellten 1:2-Cyclopentadieno-phenanthrenen[5] haben ergeben, daß bei derartigen Verbindungen die zusätzliche Doppelbindung im Fünfring die reaktionsfähigste Doppelbindung ist, an welcher Oxydationsmittel wie Ozon, Osmiumtetroxyd und Chromsäure vor allem angreifen. Da sich bei den Modellverbindungen aus der Art der bei derartigen Reaktionen entstehenden Produkte Rückschlüsse auf die Lage der Doppelbindung im Fünfring ziehen ließen, sollten solche Reaktionen auch von Wert zur Be-

stimmung der Lage der Doppelbindung im Fünfring bei den Chloranil-Dehydrierungsprodukten sein.

Wie die Entstehung aromatischer Kohlenwasserstoffe aus Cholesterin unter der Einwirkung von Chloranil zeigt, erfolgt die Aromatisierung unter Eliminierung der Hydroxylgruppe und Wanderung, eventuell auch Abspaltung der angularen Methylgruppen, wobei bei Dehydrierungen mit Chinonen eher mit einer Wanderung tertiär gebundener Methylgruppen als mit einer Abspaltung zu rechnen ist[60]. Eine Möglichkeit zur Bestimmung der Stellung der ursprünglich angularen Methylgruppen in den Dehydrierungsprodukten besteht in einer entsprechenden Umwandlung eines Steroids vor der Dehydrierung und dem Vergleich dieses Dehydrierungsproduktes mit dem durch direkte Dehydrierung erhaltenen Produkt.

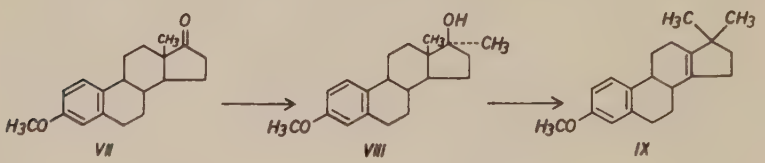
Für die Bestimmung der Stellung der ursprünglich 10-ständigen Methylgruppe bot sich die Chloranil-Dehydrierung eines von Dannenberg und Doering[8] erhaltenen Steroids mit benzoidem Ring A (V oder VI) an, das aus einem Umwandlungsprodukt des Cholesterins, dem $\Delta^{1,4}$-Cholestadienon-(3) (III), durch Reduktion der Ketogruppe mit Lithiumaluminiumhydrid (IV) und anschließende Dienol-Benzol-Umlagerung (Plieninger und



Keilich[9]) entsteht. Bei dieser Reaktionsfolge bildet sich aus dem Dienon III nur eine Verbindung, für welche nach den Erfahrungen der Dienon-Phenol-Umlagerung (Zusammenfassung s.[10,15]) die Konstitution einer 4-Methyl- (V) bzw. einer 1-Methyl-Verbindung (VI) in Frage kommt. Die Stellung der gewanderten Methylgruppe war zu Beginn der Arbeit noch un-

bekannt und daher zu beweisen. Die Dienol-Benzol-Umlagerung umfaßt Schritte, welche denjenigen der Chloranil-Dehydrierung analog sind: Die Eliminierung der 3-ständigen Hydroxylgruppe und eine Aromatisierung (hier nur des Ringes A) unter Wanderung der 10-ständigen Methylgruppe. Bei Kenntnis der Stellung der Methylgruppe im Dienol-Benzol-Umlagerungsprodukt wäre auch in seinem Chloranil-Dehydrierungsprodukt die Stellung dieser Methylgruppe gesichert.

Analog wären auch für die Bestimmung der Stellung der ursprünglich 13-ständigen, angularen Methylgruppe im Chloranil-Dehydrierungsprodukt des Cholesterins als Ausgangsmaterialien Steroide heranzuziehen, in welchen ein entsprechender, möglicher Umwandlungsschritt bereits durchgeführt worden ist. Eine mögliche Wanderung dieser angularen Methylgruppe wäre eine solche an das C-Atom 17 des Steroidskeletts, wie sie am Beispiel des Östronmethyläthers (VII) zuerst von Cohen, Cook und Hewett[11] bei Umsetzungs-



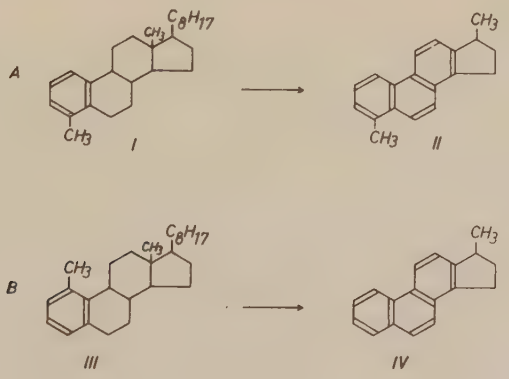
VII VIII IX

produkten von 17-Oxo-Verbindungen mit Methylmagnesiumjodid nach Grignard (VIII) unter der Einwirkung von Säuren beschrieben worden ist. Diese Umlagerung führt zu 17,17-Dimethyl-Δ^{13}-18-nor-steroiden (IX).

II. Zur Dienol-Benzol-Umlagerung

Die Frage nach der Stellung der Methylgruppe in den durch Dienol-Benzol-Umlagerung dargestellten Ring A-benzoiden Verbindungen kann auf zwei Wegen beantwortet werden, und zwar

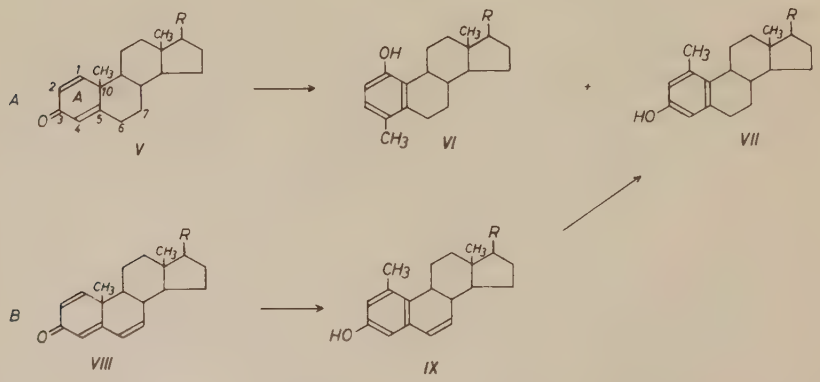
1.) durch die zur Strukturaufklärung in der Steroidchemie häufig angewendete Methode der Dehydrierung mit Selen. Verbindungen mit 4-ständiger Methylgruppe, wie z.B. das "Heterosterinphenol" (VI), liefern dabei 3',8-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (II, Typ A)[12], während aus Steroiden mit einer 1-ständigen Methylgruppe unter Eliminierung der Methylgruppe 3'-Methyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (Dielsscher Kohlenwasserstoff IV, Typ B) entsteht[13,14].



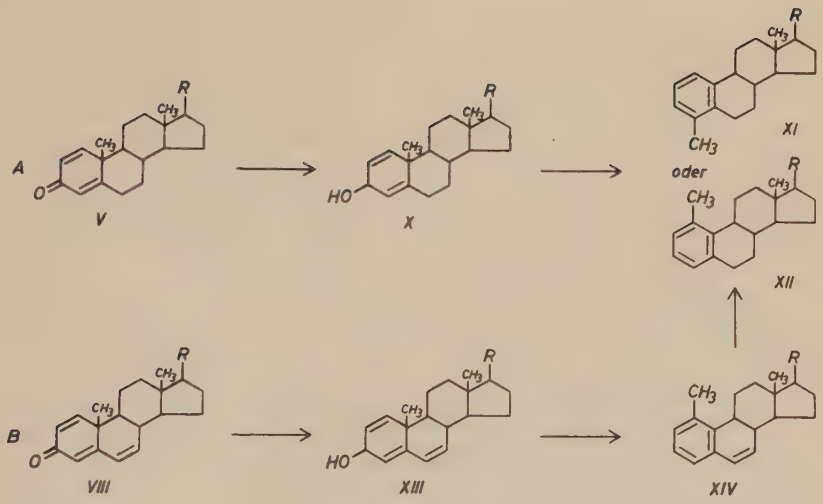
2.) in Analogie zur säurekatalysierten Dienon-Phenol-Umlagerung[15], durch vergleichende Untersuchung des Verhaltens der den $\Delta^{1,4}$-Dienon-(3)-steroiden und den $\Delta^{1,4,6}$-Trienon-(3)-steroiden entsprechenden sekundären oder tertiären Alkoholen bei der Dienol-Benzol-Umlagerung.

Bei der säurekatalysierten Dienon-Phenol-Umlagerung erfolgt bei $\Delta^{1,4}$-Dienon-(3)-steroiden (V) je nach den Versuchs-

bedingungen ein Umklappen des Ringes, wobei im Umlagerungsprodukt die Methylgruppe in 4-Stellung und die phenolische Hydroxylgruppe in 1-Stellung zu stehen kommen (VI) oder daneben auch eine Wanderung der angularen Methylgruppe vom Kohlenstoffatom C-10 an C-1 des Steroidskeletts (VII). Bei den $\Delta^{1,4,6}$-Trienon-(3)-steroiden (VIII) erfolgt dagegen ausschließlich Wanderung der Methylgruppe an C-1 (IX). Die Δ^{6}-Doppelbindung verhindert also die Umlagerung des Steroidskeletts[15,16,17].



Bei gleichem oder ähnlichem Reaktionsmechanismus für die Dienol-Benzol-Umlagerung sollte auch bei den reduzierten $\Delta^{1,4,6}$-Trienon-(3)-steroiden ausschliesslich Wanderung der Methylgruppe in die 1-Stellung erfolgen (XIV). Würde die Hydrierung der $\Delta^{6(7)}$-Doppelbindung zum gleichen Produkt führen, das auch aus der Dienol-Benzol-Umlagerung von reduzierten $\Delta^{1,4}$-Dienon-(3)-steroiden entsteht, so wäre das ein Hinweis für die 1-Stellung (XII), würde das Produkt verschieden sein, so wäre das ein Hinweis für die 4-Stellung (XI).



II-1 Selen-Dehydrierung von Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestatrien

Die Dehydrierung des von Dannenberg und Doering[8] durch Reduktion von $\Delta^{1,4}$-Cholestadienon-(3) und anschließende Dienol-Benzol-Umlagerung erhaltenen Kohlenwasserstoffs führte zu 3',8-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (II, s.a. XVI), dessen Identität durch Vergleich mit einem synthetisch dargestellten Präparat[12] (Mischschmelzpunkt, UV- und IR-Spektrum s.Abb. 1, 2, 3) und einem durch Selen-Dehydrierung von 4-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestatrienol-(1) (VI, R=C_8H_{17}) gewonnenen Präparat[13] (UV- und IR-Spektrum) gesichert wurde.

Der aus $\Delta^{1,4}$-Cholestadienon-(3) erhaltene Kohlenwasserstoff ist demnach 4-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestatrien (I, s.a. Kap. I, Formel V) und, da sein IR-Spektrum in dem für den Substitutionstyp von Aromaten charakteristischen Bereich und sein UV-Spektrum mit den Spektren der auf analogem Wege aus $\Delta^{1,4}$-Androstadiendion-(3,17) (V, R=O) dargestellten

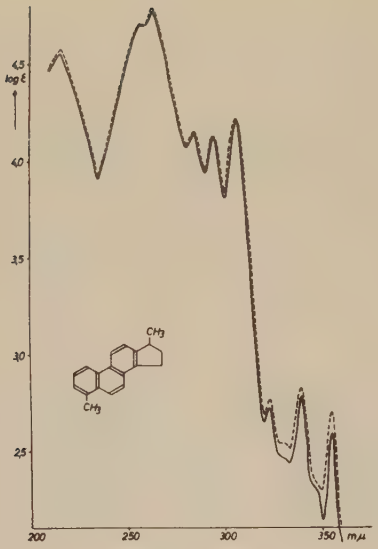


Abb. 1 UV-Spektrum (in Äthanol)

—— 3',8-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren durch Selen-Dehydrierung von Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholesterin

--- synthetisches 3',8-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren.

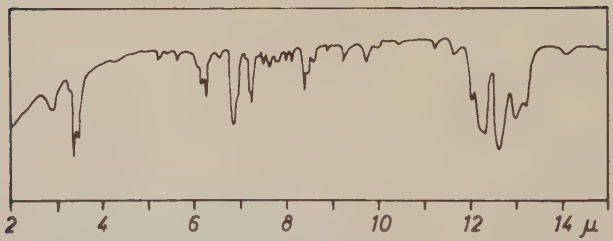


Abb.2 IR-Spektrum (fest in KBr) von 3',8-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren durch Selen-Dehydrierung.

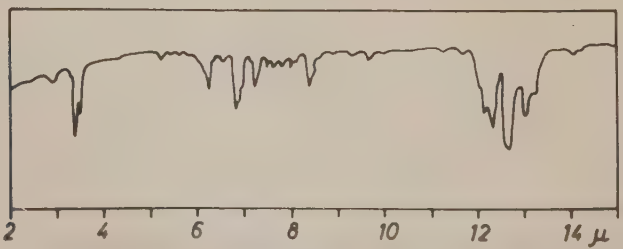


Abb. 3 IR-Spektrum (fest in KBr) von synthetischem 3',8-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren.

Verbindung übereinstimmt, muß diese entsprechend 4-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-östratrienol-(17ß) (XI, R=OH) sein.

Während der Durchführung der Dehydrierungsversuche erschien eine Veröffentlichung von Gentless, Moss, Herzog und Hershberg[18], die für das auf gleichem Wege aus $\Delta^{1,4}$-Androstadiendion-(3,17) erhaltene Reaktionsprodukt die 4-Stellung der Methylgruppe durch Dehydrierung mit Pd-Kohle zum 1-Äthyl-2,8-dimethyl-phenanthren bewiesen.

Dehydrierungen von Steroiden mit Selen liefern kein einheitliches Reaktionsprodukt sondern im allgemeinen ein schwer trennbares Gemisch verschiedener, kondensierter aromatischer Kohlenwasserstoffe, wobei die Art der Dehydrierungsprodukte sehr von der Dehydrierungstemperatur abhängt[19]. Analoges gilt auch für die Dehydrierung von XI (s.u.). Wird die Dehydrierung bei 340-360° durchgeführt, so entsteht neben 3',8-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (XVI) und Chrysen-Derivaten, die nicht näher untersucht wurden, noch eine Naphthofluoren-Verbindung vom Schmp. 250° (XVIII) (UV-Spektrum Abb. 4, IR-Spektrum Abb. 5), welche das 4-Methyl-Homologe (Steranbezifferung) des analogen Kohlenwasserstoffs aus Cholesterin[20] (2':1'-Naphtho-1:2-fluoren-Derivat $C_{25}H_{22}$ oder $C_{26}H_{24}$) sein dürfte (zur Konstitution s.[13,21,22]). Erfolgt dagegen die Dehydrierung von XI mit Selen bei der relativ niedrigen Temperatur 315-325° (die Entwicklung von Selenwasserstoff beginnt bei 280°), so bildet sich neben wenig XVI vor allem ein 1:2-Cyclopenteno-phenanthren-Kohlenwasserstoff der Zusammensetzung $C_{27}H_{34}$ oder $C_{26}H_{32}$ vom Schmp. 94,5° (Trinitrobenzolat Schmp. 133°). Sein UV-Spektrum ist mit demjenigen von XVI[6] völlig identisch und auch die IR-Spektren beider Verbindungen im Bereich der für den Substitutionstyp aromatischer Verbindungen charakteristischen γ-Schwingungen[7] entsprechen einander. Die Verbindung könnte 3',8-Dimethyl-3'-isooctyl- (XV) oder 8-Methyl-3'-isooctyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (XVII) sein. Für die Bildung von 2 sehr ähnlichen Verbindungen nebeneinander bei der Selen-Dehydrierung sprechen die Gewichtsverteilungskurven der Craig-Verteilung im System n-Hexan/Nitromethan

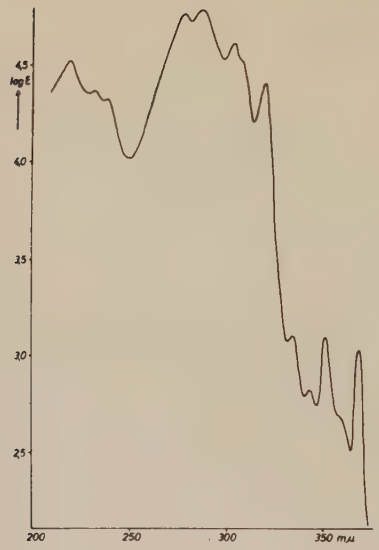


Abb. 4 UV-Spektrum (in Äthanol) der Naphtho-(2',1':1,2)-fluoren-Verbindung.

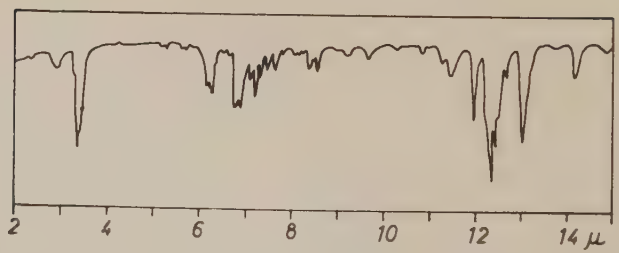
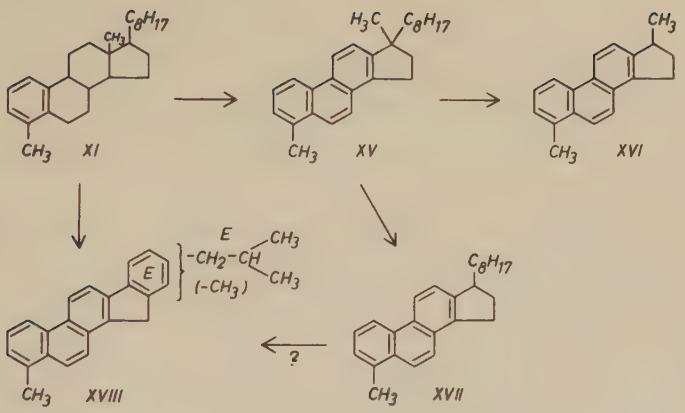


Abb. 5 IR-Spektrum (fest in KBr) der Naphtho-(2',1':1,2)-fluoren-Verbindung.

entsprechender Fraktionen. Im Gebiet der Isooctyl-Verbindung zeigt sich stets mehr oder weniger ausgeprägt eine Aufspaltung (s. Versuchsteil und vergl.[14]). Werden Fraktionen, die weitgehend aus 3'-Isooctyl-Kohlenwasserstoffen bestehen, mit Selen auf 335° erhitzt, so bildet sich zum Teil daraus der 3',8-Dimethyl-Kohlenwasserstoff XVI. Möglicherweise bildet sich bei der Dehydrierung zuerst XV,



aus dem durch Abspaltung der 3'-Isooctyl-Seitenkette die 3'-Methyl-Verbindung XVI oder durch Abspaltung der 3'-Methylgruppe die 3'-Isooctyl-Verbindung XVII entsteht. Aus XVI könnte bei höherer Temperatur Methylchrysen aus XVII Chrysen-Derivate mit alicyclischer Seitenkette und die Naphthofluoren-Verbindung XVIII entstehen (vergl.[13]). Diese Annahme wird bestätigt durch die Isolierung der mit XVI und XVIII identischen Verbindungen bei der Selen-Dehydrierung von 3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (XV) (s.Kap. III). Die Darstellung dieses Kohlenwasserstoffs (s.Kap. III, Schmp. 140°, Trinitrobenzolat Schmp. 137/138°) erlaubt gleichzeitig den Schluß, daß es sich bei der isolierten Verbindung vom Schmp. 94,5° um 8-Methyl-3'-isooctyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (XVII, UV-Spektrum s.Tabelle 3 A, IR-Spektrum Abb. 13) handeln muß.

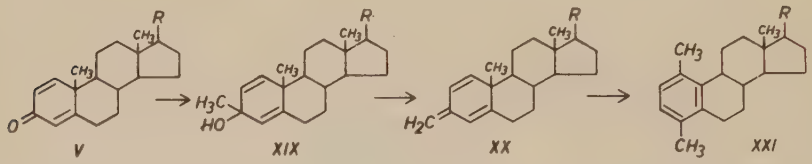
II-2 Dienol-Benzol-Umlagerung von $\Delta^{1,4}$-Dienon-(3)-steroiden nach homologer Reduktion mit Methylmagnesiumjodid

Sowohl $\Delta^{1,4}$-Cholestadienon-(3) als auch $\Delta^{1,4}$-Androstadienol-(17ß)-on-(3)[+] (V, R=C_8H_{17} bzw. OH) ergaben nach homologer

---

+) Dargestellt aus $\Delta^{1,4}$-Androstadiendion-(3,17) (V, R=O) durch Reduktion mit gärender Hefe nach Mamoli und Vercellone[23]; s. Versuchsteil.

Reduktion mit Methylmagnesiumjodid und anschliessender Behandlung mit alkoholischer Salzsäure die Ring A-benzoiden Verbindungen 1,4-Dimethyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestratrien (Ausbeute 38 % d.Th.) und 1,4-Dimethyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-östratrienol-(17ß) (XXI, R=C_8H_{17} bzw. OH) (Ausbeute 43 %, Schmp. 64°, Acetat flüssig, Dinitrobenzoat Schmp. 208°).



Daß die Methylgruppen in 1- und 4-Stellung stehen, ergibt sich aus den IR-Spektren der Verbindungen, welche im Gebiet der für den Substitutionstyp aromatischer Verbindungen charakteristischen γ-Schwingungen[7] ausgeprägte Banden zwischen 12,3 und 12,45 μ aufweisen (s. Tabelle 2); diese liegen in dem Bereich, der dem Substitutionstyp 1.2.3.4 zukommt[24].

K. von Auwers[25] hat bereits beschrieben, daß bei der Umsetzung von Cyclohexadienonen mit Methylmagnesiumjodid tertiäre Alkohole entstehen, die leicht Wasser abspalten und dabei in die säureempfindlichen "Semibenzole" übergehen; letztere lagern sich unter der Einwirkung von Säuren (nicht aber beim Erhitzen) in Benzolderivate um; die Semibenzole selbst sind nur aus den ganz reinen Carbinolen darstellbar.

Die primären Umsetzungsprodukte XIX konnten in beiden Fällen nicht gefaßt werden, doch zeigen die UV-Spektren der Rohprodukte, der unter Ausschluß von Säuren aufgearbeiteten Grignard-Reaktion vor allem in der Androstan-Reihe ausgeprägte Absorptionsbanden mit Maxima bei 248 und (255) mμ (ε = 12000 - 16000) (bei Fehlen einer C=O-Valenzschwingungsbande im IR-Spektrum), welche der "Semibenzol"-Verbindung XX zukommen müssen, denn beim Behandeln der Produkte mit Säuren verschwand die Absorptionsbande bei 248 mμ völlig unter gleichzeitiger Bildung der benzoiden Verbindung XXI.

Die Intensität dieser Bande nahm bei Chromatographie an saurem Aluminiumoxyd schnell, an neutralem Aluminiumoxyd langsam ab; ebenso beim Erhitzen einer Lösung des Rohproduktes in Propanol (0 Std. ε_{248} = 12500, 1 Stde. 8870, 4 Stdn. 7730, 17 Stdn. 3000 (nur noch Absorption von XXI); s.Abb. 7).

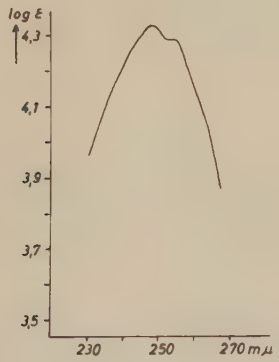


Abb. 6

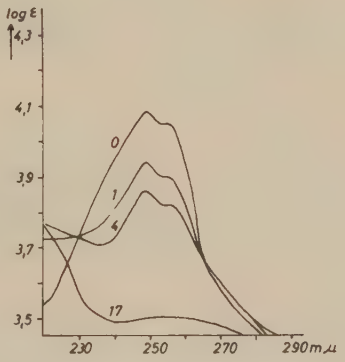


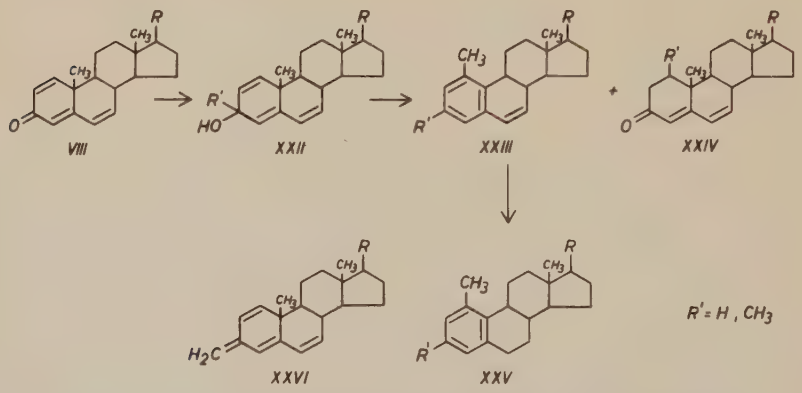
Abb. 7

Aus $\Delta^{1,4}$-Androstadiendion-(3,17) (V, R=O) konnte nach Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid in geringer Ausbeute ein Carbinol vom Typ XIX, 3,17-Dimethyl-$\Delta^{1,4}$-androstadiendiol-(3 ,17β), rein erhalten werden; Chromatographie des Carbinols lieferte eine Fraktion mit dem höchsten Gehalt an Semibenzol vom Typ XX (Abb. 6, Maximum 248/(255) mμ, ε = 21000) (s. Versuchsteil).

II-3 <u>Dienol-Benzol-Umlagerung von $\Delta^{1,4,6}$-Androstatrienol-(17β)-on-(3)-propionat nach direkter Reduktion</u>

Die Reduktion von $\Delta^{1,4,6}$-Androstatrienol-(17β)-on-(3)-propionat (VIII, R=O.CO.CH_2.CH_3) (Darstellung in Analogie zum Acetat[26], s. Versuchsteil) nach Meerwein-Ponndorf, anschließendes Erhitzen mit Isopropanol-Salzsäure und Acetylierung führte in einer Ausbeute von ca. 60 % zu einer Verbindung mit einem UV-Spektrum vom 1,2-Dihydronaphthalin-Typ[27,28], deren katalytische Hydrierung eine benzoide Verbindung vom Schmp. 125° (= Acetat, freie Verbindung Schmp.

103°) liefert. Freie Verbindung und Acetat sind eindeutig verschieden vom 4-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-östratrienol-(17β)[8] bzw. dessen Acetat (XI, R=OH bzw. OAc; Schmp. 114° bzw. 176°) (s.a. Tabelle 2), können also nur die 1-Methyl-Verbindungen XXV (R'=H, R=OH bzw. OAc) bzw. XII (R=OH bzw. OAc) sein; die Verbindung vom 1,2-Dihydronaphthalin-Typ ist demnach 1-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10),6}$-östratetraenol-(17β)-acetat (XXIII, R'=H, R=OAc).



Die bei den $\Delta^{1,4}$-Dienonen V angewandte Reaktionsfolge: Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und Erhitzen mit Säure, lieferte bei dem $\Delta^{1,4,6}$-Trienon-(3) VIII (R=O.CO.CH_2CH_3) nur sehr unbefriedigende Ergebnisse, da die bei der Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion der $\Delta^{1,4}$-Dienone beobachtete, dort zu Δ^4-Enonen führende 1,4-Addition[29] hier noch ausgeprägter ist und nach Behandlung des Reduktionsproduktes mit Säure und Acetylierung das Hauptprodukt $\Delta^{4,6}$-Androstadienol-(17β)-on-(3)-acetat (XXIV, R'=H, R=OAc) ist, während die Dihydronaphthalin-Verbindung XXIII (R'=H, R=OAc) nur in einer Ausbeute von ca. 1 % (nicht ganz rein, aber im IR-Spektrum der reinen Verbindung entsprechend) gefaßt werden konnte. Die Verhältnisse sind beim $\Delta^{1,4,6}$-Cholestatrienon-(3) (VIII, R=C_8H_{17}) analog (s. Versuchsteil). Tabelle 1 zeigt, wie bei der Reduktion von ungesättigten 3-Keto-steroiden mit Lithiumaluminiumhydrid mit steigender Zahl der konjugierten

Doppelbindungen die 1,4-Addition auf Kosten der 1,2-Addition zunimmt.

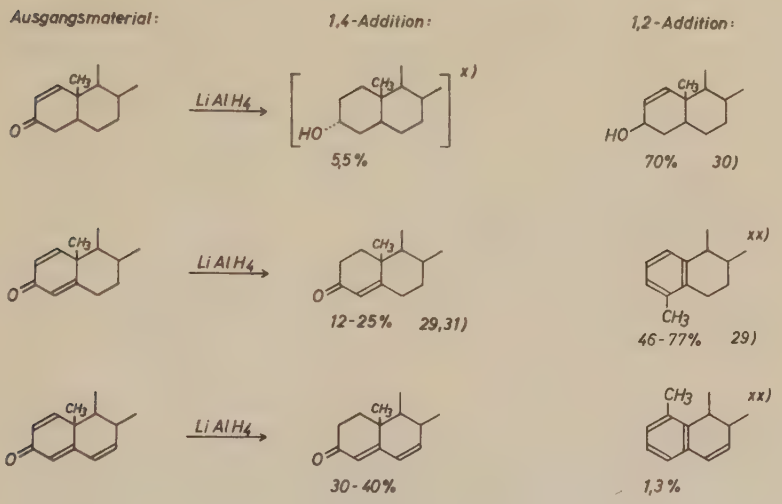


Tabelle 1

II-4 Dienol-Benzol-Umlagerung von $\Delta^{1,4,6}$-Androstatrienol-(17β)-on-(3)-propionat nach homologer Reduktion mit Methylmagnesiumjodid

Auch bei der homologen Reduktion von VIII (R=O.CO.CH_2.CH_3) durch Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid und anschliessende Behandlung des Reduktionsproduktes mit Säuren[25] erfolgte Wanderung der angularen Methylgruppe unter Bildung der

---

+) In der von R. Albrecht und Ch. Tamm[30] untersuchten Reduktion von Δ^1-Cholestenon-(3) mit Lithiumaluminiumhydrid wird die Bildung von Cholestanol-(3α) nicht durch 1,4-Addition und nachfolgende Reduktion des gesättigten Ketons, sondern durch gleichzeitige Absättigung der Doppelbindung und der Ketogruppe gedeutet.

++) Nach Behandlung mit Säuren.

1,3-Dimethyl-Verbindung XXIII ($R'=CH_3$, R=OH), deren Acetat (R=OAc) kristallisiert erhalten werden konnte (Schmp. 142°, Ausbeute 21 % bezogen auf VIII). Hydrierung des Acetates lieferte die benzoide Verbindung XXV ($R'=CH_3$; R=OAc) (Schmp. 103°), anschliessende Verseifung die freie Verbindung (R=OH) und diese ein Dinitrobenzoat vom Schmp. 224°. Die IR-Spektren dieser Verbindung (γ-Schwingungen vom Substitutionstyp 1.2.3.5[7,24] s. Tabelle 2) sind eindeutig verschieden von denen der entsprechenden 1,4-Dimethyl-Verbindungen XXI (R=OH, bzw. OAc) (s. Abschnitt II-2) und die Dinitrobenzoate haben verschiedenen Schmelzpunkt, so daß an der Struktur der aus dem $\Delta^{1,4,6}$-Trienon-(3) VIII ($R=O.CO.CH_2.CH_3$) erhaltenen Verbindungen als Stoffe vom Typ XXIII bzw. XXV ($R'=CH_3$) nicht zu zweifeln ist.

Wie bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid laufen auch bei der Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid 1,2-Addition (XXII) und 1,4-Addition (XXIV) nebeneinander ab (vgl. a.[32]). Das UV-Spektrum des Reaktionsproduktes nach Behandlung mit Säuren zeigt außer den Banden von XXIII noch eine ausgeprägte Bande mit einem Maximum bei 287 mμ, die einem $\Delta^{4,6}$-Dienon-(3) zukommen muß, doch konnte die entsprechende Verbindung XXIV ($R'=CH_3$, R=OH) nicht in reiner Form isoliert werden. Wenn man für den Extinktionskoeffizienten der Absorptionsbande dieser Verbindung den entsprechenden Wert von $\Delta^{4,6}$-Androstadienol-(17ß)-on-(3)-acetat (XXIV, R'=H, R=OAc) ($\varepsilon_{283\ m\mu}$ = 27000) zuspricht, so würde das Verhältnis von 1,2- zu 1,4-Addition 1,5 : 1 betragen.

Die Zwischenprodukte vom Typ XXII ($R'=CH_3$) und XXVI konnten nicht gefaßt werden, doch konnte auch hier ihre intermediäre Bildung aus der Verfolgung der UV-Spektren geschlossen werden. Das Spektrum des Rohproduktes der Grignard-Reaktion (aufgearbeitet unter Ausschluß von Säuren) zeigte eine Bandengruppe bei 230, 238 (ε = 15000) und 248 mμ+),

---

+) UV-Spektrum von $\Delta^{4,6}$-Androstadiendiol-(3ß,17ß) in Äthanol: λ_{max} = 232, 240 und 248 mμ (ε = 21900, 23400, 19500)[33].

welche dem primären Reaktionsprodukt XXII ($R'=CH_3$) zukommen muß, und zwei, teilweise überlagerte Banden mit Maxima bei 277 und 287 mμ (Abb. 8). Von diesen ist die letztere auf das

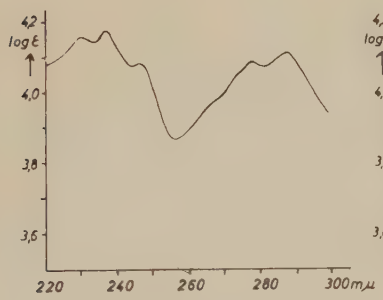


Abb. 8

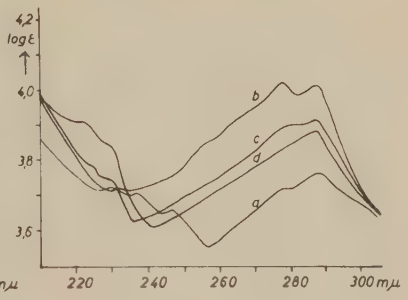


Abb. 9

$\Delta^{4,6}$-Dienon-(3) XXIV ($R'=CH_3$) zurückzuführen, denn sie bleibt auch nach Behandlung des Grignard-Produktes mit Säuren erhalten (s.o.), während die 277 mμ-Bande der "Semibenzol"-Verbindung XXVI zugeschrieben werden dürfte[+]. Beim Erwärmen des Grignard-Produktes mit Säuren verschwindet zuerst das Zwischenprodukt XXII ($R'=CH_3$) (Abnahme der Bandengruppe 230, 238, 248 mμ) unter gleichzeitiger Zunahme des Zwischenproduktes XXVI (Zunahme der Bande bei 277 mμ), welches sich dann in die aromatische Verbindung XXIII ($R'=CH_3$) umlagert (Abnahme der Bande 277 mμ und Neuauftreten der Bande 223/(230) mμ). Das Endprodukt besteht dann im wesentlichen nur noch aus den Verbindungen XXIII und XXIV ($R'=CH_3$) (Banden 223/(230) mμ bzw. 287 mμ) (Abb. 9).

+) Eine analoge Verbindung mit intaktem Steranskelett ist nicht bekannt, doch kann Tachysterin, welches drei konjugierte Doppelbindungen enthält, zum Vergleich herangezogen werden: λ_{max} = 268, 281 (ε = 24600) und 294 mμ[34].

II-5 Über den Verlauf der Dienol-Benzol-Umlagerung

Als Ergebnis der Untersuchungen über die Dienol-Benzol-Umlagerung bei Ring A-ungesättigten Steroiden (in Tabelle 2 sind die physikalischen Daten der verschiedenen Typen zusammengestellt) ergibt sich, daß diese der Dienon-Phenol-Umlagerung von Ring A-ungesättigten Steroiden in Acetanhydrid-Schwefelsäure analog verläuft; bei den $\Delta^{1,4}$-Dien-steroiden erfolgt Wanderung des 9-Alkylsubstituenten, bei $\Delta^{1,4,6}$-Triensteroiden dagegen Wanderung der Methylgruppe unabhängig vom Substituenten am C-Atom 3. Die sich daraus ergebende Folgerung, daß Dienol-Benzol-Umlagerung und Dienon-Phenol-Umlagerung zum gleichen Reaktionstyp gehören, ist bereits von Arnold und Mitarb.[35] vorweggenommen worden, die am Beginn ihrer Arbeiten über die Dienon-Phenol-Umlagerung darauf hingewiesen haben, daß diese Umlagerungsreaktion und die Aromatisierung der "Semibenzole" von K. von Auwers[25] zum gleichen Reaktionstyp gehören.

Das Verhalten der "$\Delta^{1,4}$-Dien"-Verbindungen bei der Einwirkung von Säuren (Schema 1) wird durch die Carboniumionen XXVII bestimmt. Wenn der Rest R'=H[36], CH_3 oder OAc+) ist, ist von den mesomeren Grenzformen des Carboniumions XXVII a-c diejenige mit der Elektronenlücke am tertiären C-Atom 5 XXVII b eindeutig bevorzugt und es bilden sich über eine Spiran-Verbindung XXVIII[37] nur Ring A-aromatische 4-Methyl-steroide XXIX. Ist dagegen R'=OH (Einwirkung starker wässriger Säuren auf V[10]), so könnte infolge des stärker elektro-

---

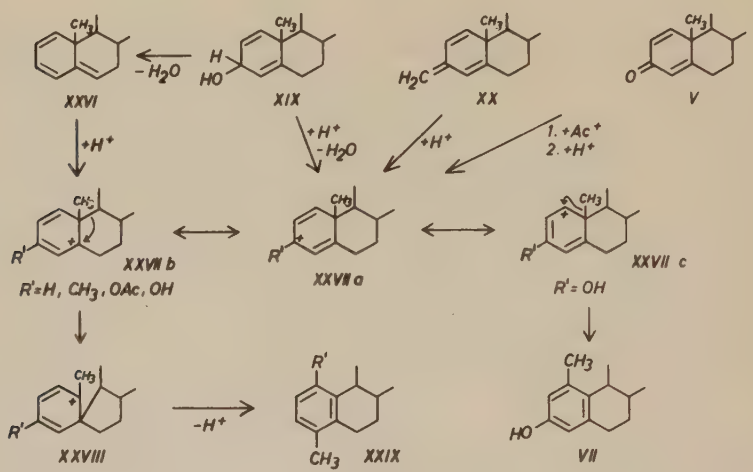
+) Einwirkung von Acetanhydrid-Schwefelsäure auf $\Delta^{1,4}$-Dienon-(3)-steroide V; Formulierung entsprechend l.c.[10].

Tabelle 2 Zusammenstellung der physikalischen Daten der dargestellten Ring A-benzoiden Steroide.

a) C = Chloroform, A = Äthanol
b) in Äthanol
c) f: fest in KBr; fl: in flüssiger Form.

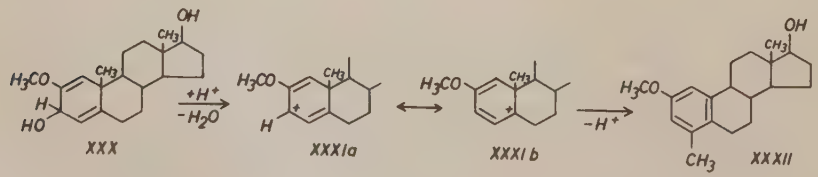
Substitutionstyp	Verbindung	Schmp.	$[\alpha]_D$ [a]	UV [b] λ_{max} mμ (ε)	IR [c] ν_γ μ
I. 1.2.3	1) 4-Methyl-Reihe s. [8]				
	XI, R=C_8H_{17}	49°	+ 64,3° (C)	263 (245)	12,88; 13,59 (f)
	XI, R=OH	114°	+ 66° (C)	262,5 (310)	12,84; 13,53 (f)
	XI, R=OAc	176°	-	263 (320)	12,85; 13,55 (f)
	2) 1-Methyl-Reihe				
	a) XII, R=OH	103°	+144° (A)	266 (233)	13,00 (f)
	XII, R=OAc	125°	+134° (A)	266 (233)	12,92 (f)
" Δ^6	b) XIV, R=C_8H_{17}	Öl	-	265 (6300)	12,55 (fl)
	XIV, R=OH	Öl	- 89° (A)	264 (8650)	12,52 (fl)
	XIV, R=OAc	115°	-142° (A)	264 (9770)	12,57 (f)
II. 1.2.3.4	1,4-Dimethyl-Reihe				
	XXI, R=C_8H_{17}	Öl	+155,5° (C)	270 (253)	12,45 (fl)
	XXI, R=OH	74°	+153,7° (A)	270 (324)	12,45 (f)
	XXI, R=OAc	Öl	+110° (A)	270 (405)	12,42 (fl)
	XXI, R=Dinitrobenzoat	208°	-	-	12,30 (f)
III. 1.2.3.5	1,3-Dimethyl-Reihe				
	a) XXV, R'=CH_3, R=OH	Öl	-	-	11,60 (fl)
	XXV, R'=CH_3, R=OAc	103°	+137° (A)	271 (332)	11,58 (f)
	XXV, R'=CH_3, R=Dinitro-benzoat	224°	-	-	11,55 (f)
" Δ^6	b) XXIII, R'=CH_3, R=OAc	142°	-148,5° (A)	262 (9300)	11,60 (f)

negativen Charakters dieser Gruppe die Grenzform XXVII a eine grössere Rolle spielen, wodurch auch die Grenzform XXVII c begünstigt werden würde, so daß jetzt beide Reaktionen (9-

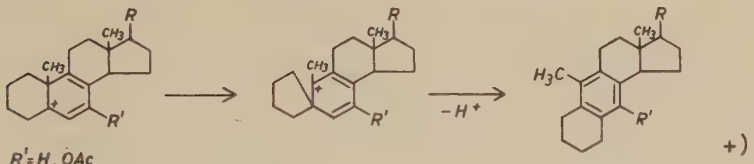


Schema 1

Alkyl-Wanderung und Methyl-Wanderung VII) nebeneinander ablaufen können. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß bei der Behandlung von 2-Methoxy-$\Delta^{1,4}$-androstadiendiol-(3β,17β) (Typ XXX) mit verdünnten Säuren nur die 4-Methyl-Verbindung XXXII erhalten werden konnte[38], ein 2-Methoxy-Carboniumion (XXXI) also (zumindest bevorzugt) analog XXVII b ⟶ XXVIII, XXIX reagiert; allerdings könnten hier auch sterische Faktoren (sterische Hinderung einer Methylgruppe am C-Atom 1) eine Rolle spielen.



Die Umlagerung der "Ring A-Diene" ist völlig analog der

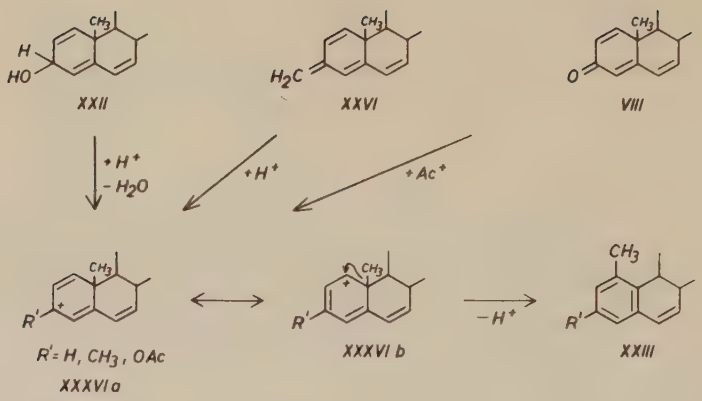


XXXIII XXXIV XXXV +)

Anthrasteroid-Umlagerung[39] von $\Delta^{5,7,9(11)}$-Trien-steroiden[39,40,41] und von $\Delta^{5,8}$-Dienon-(7)-steroiden[42,43]. Maßgebend für diese Umlagerungsreaktion ist das dem Ring A-Carboniumion-(5) XXVII b entsprechende Ring B-Carboniumion-(5) XXXIII, von welchem aus über die Spiranform XXXIV die Aromatisierung zum Anthrasteroid XXXV erfolgt[41,42].

Die Reaktionen der "$\Delta^{1,4,6}$-Trien"-steroide lassen sich durch das Schema 2 erklären. Sowohl die "Dienol-Benzol"-Umlagerung (XXII, XXVI), als auch die "Dienon-Phenol"-Umlagerung (VIII) verlaufen über das Carboniumion-(1) XXXVI b, welches infolge der durchgehenden Konjugation der Doppelbindungen vor dem Carboniumion-(5) begünstigt ist[16]; die Aromatisierung erfolgt dementsprechend unter Wanderung der Methylgruppe zu Verbindungen vom Typ XXVII.

+) In den Formeln ist die zusätzliche Δ^{14}-Doppelbindung (R'=H-Reihe) bzw. die OAc-Gruppe (R'=OAc-Reihe) weggelassen worden, um das wesentliche herauszustellen.



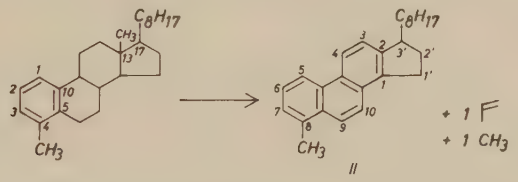
Schema 2

II-6 Biologische Versuche

Von den Ring A-aromatischen Verbindungen der Östranreihe wurden auf östrogene Wirkung geprüft (Allen-Diosy-Test, 100 γ an der kastrierten weiblichen Maus): 1-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-östratrienol-(17ß)-acetat (XXV, R'=H, R=OAc), 1-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10),6}$-östratetraenol-(17ß) und sein Acetat (XXIII, R'=H, R=OAc), 1,4-Dimethyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-östratrienol-(17ß) (XXI, R=OH) und 1,3-Dimethyl-$\Delta^{1,3,5(10),6}$-Östratetraenol-(17ß)-acetat (XXIII, R'=CH_3, R=OAc); keine der aufgeführten Verbindungen erwies sich als wirksam.

III. Chloranil-Dehydrierung von 4-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestatrien

III-1 Die Dehydrierung von 4-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestatrien (I) mit Chloranil in siedendem p-Xylol lieferte in einer Ausbeute von 38 % einen einheitlichen, optisch aktiven Kohlenwasserstoff vom Schmp. 152° (II).



II

Seine Zusammensetzung, $C_{27}H_{32}$, und sein UV-Spektrum (Abb. 10, Cyclopentadieno-phenanthren-Typ) entsprechen den Daten der Chloranil-Dehydrierungsprodukte aus Cholesterin[4], er ist aber mit keinem der beiden Kohlenwasserstoffe identisch (vgl. IR-Spektrum von II Abb. 11 und IR-Spektrum Abb. 16 A bzw. E), folglich ist eine 8-ständige Methylgruppe in diesen Kohlenwasserstoffen auszuschliessen.

Da die Trennung der zwei bei der Chloranil-Dehydrierung aus Cholesterin entstehenden Kohlenwasserstoffe schwierig ist, während sich aus I ein einheitlicher Kohlenwasserstoff sehr glatt und in guter Ausbeute erhalten läßt, wurden weitere Versuche zur Aufklärung der Konstitution (Grundskelett, Lage der Doppelbindung im Fünfring, Schicksal der ursprünglich 13-ständigen, angularen Methylgruppe) mit diesem Kohlenwasserstoff durchgeführt.

III-2 Wie für eine Verbindung vom Typ des 1:2-Cyclopentadieno-phenanthrens zu erwarten[5], ließ sich die zusätzliche Doppelbindung im Fünfring sehr leicht hydrieren, aus II entstand dabei ein Kohlenwasserstoff vom Schmp. 140° (III), des-

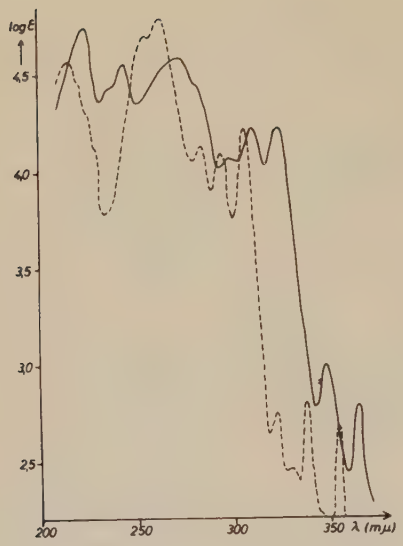
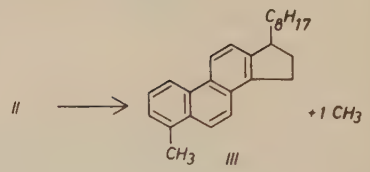


Abb. 10 UV-Spektrum (in Äthanol)
——— von 3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-1:2-cyclopentadieno-phenanthren
---- von 3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren



sen UV-Spektrum vom Typ des 1:2-Cyclopenteno-phenanthrens ist[+]. Der Vergleich des UV-Spektrums von III (Abb. 10) mit den UV-Spektren der bekannten Methyl- und Dimethyl-Homologen des 1:2-Cyclopenteno-phenanthrens (Zusammenstellung s.[6]) ergibt völlige Übereinstimmung in Lage und Intensität der Banden mit dem Spektrum des 8-Methyl- bzw. 3',8-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthrens (Alkyl-Substituenten am Fünfring haben keinen Einfluß auf die Absorption des untersuchten Gebietes). Damit in Einklang steht auch die Lage der für den Substitutionstyp aromatischer Verbindungen charakteristischen γ-Schwingungen im IR-Spektrum des Hydrierungsproduktes (Abb. 12; Zusammen-

---

+) In geringer Menge wurde daneben eine Substanz (Schmp. 91,5°) isoliert, deren UV-Spektrum auf einen substituierten Diphenyl-Chromophor schliessen läßt, der aus III durch Hydrierung der Δ^9-Doppelbindung entstanden sein kann, vgl. Clar[44].

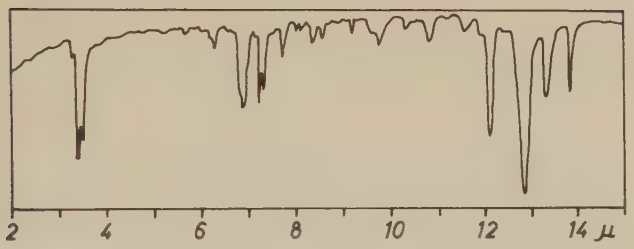


Abb. 11 IR-Spektrum (fest in KBr) von 3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-1:2-cyclopentadieno-phenanthren.

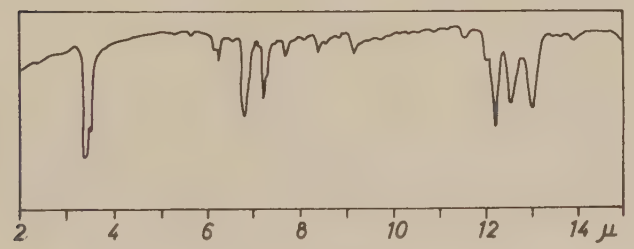


Abb. 12 IR-Spektrum (fest in KBr) von 3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren.

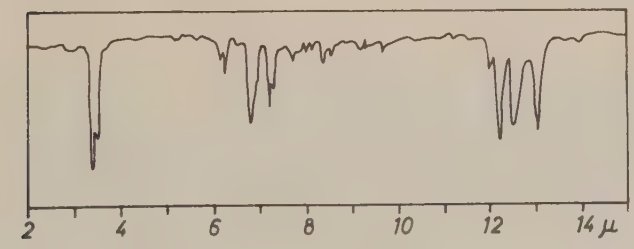
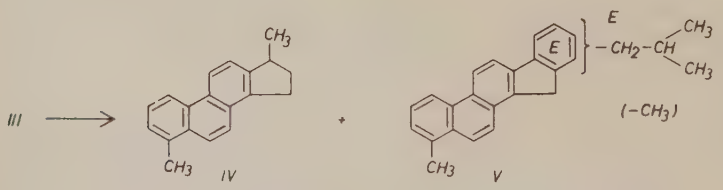


Abb. 13 IR-Spektrum (fest in KBr) von 8-Methyl-3'-isooctyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren.

stellung und Analyse der γ-Schwingungen von Methyl- und Dimethyl-Homologen des 1:2-Cyclopenteno-phenanthrens s.[7]): Banden bei 12,23 μ (Typ 1.2.3.4, Ring B und C) und bei 12,57 und 13,05 μ (Typ 1.2.3 Ring A); die Daten für 3',8-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren sind 12,31 μ bzw. 12,65 und 13,02 μ.

Aus den Befunden ergibt sich, daß das aromatische System des 1:2-Cyclopenteno-phenanthrens, dessen Vorliegen das Ergebnis der Selen-Dehydrierung von III beweist (s.u.), außer der 8-ständigen Methylgruppe keinen weiteren Substituenten trägt. Die ursprünglich 13-ständige, angulare Methylgruppe von I kann demnach bei der Chloranil-Dehydrierung nicht in den Ring C gewandert sein (3',8-Dimethyl- und 3,8-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren unterscheiden sich sowohl im UV-Spektrum als auch im IR-Spektrum voneinander[6,7]).

III-3 Nach Erhitzen von III mit Selen auf 335° wurde 3',8-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (IV) erhalten, dessen Identität durch Vergleich mit einem synthetisch dargestellten und dem durch Selen-Dehydrierung von I erhaltenen Präparat (s. Abschnitt II-1) bewiesen wurde.



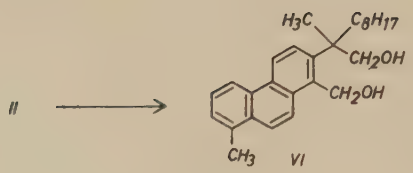
Außerdem wurde neben Ausgangsmaterial ein Naphthofluoren-Derivat vom Schmp. 251° (V) erhalten, das identisch mit der auch bei der Selen-Dehydrierung von I erhaltenen Verbindung ist.

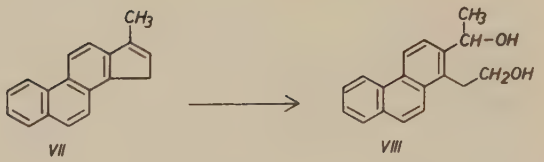
Das Ergebnis der Selen-Dehydrierung beweist, daß in II, dem Chloranil-Dehydrierungsprodukt von I, das Vierringsystem der Steroide erhalten geblieben ist und daß in II und III

die 4-Methylgruppe und die Isooctyl-Seitenkette von I ihre Stellung behalten haben, das Hydrierungsprodukt III also ein 8-Methyl-3'-isooctyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren sein muß. Andererseits ist III (Schmp. 140°) bei gleichem UV-Spektrum und gleicher Lage der γ-Schwingungen im IR-Spektrum sicher verschieden von 8-Methyl-3'-isooctyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (Schmp. 94,5°), das bei der Selen-Dehydrierung von I erhalten wurde (s. Abschnitt II-1; vgl. Tabelle 3 A und IR-Spektren Abb. 12 und Abb. 13). Da im Hydrierungsprodukt III zusätzliche Substituenten weder am aromatischen System (was auch durch die Analyse der Spektren von III auszuschliessen ist s.o.) noch am Fünfring in 1'- oder 2'-Stellung (was die Spektren von III zulassen, aber mit der Entstehung von IV in Widerspruch stehen würde) vorhanden sein können, ist nur eine verschiedene Substitution an der 3'-Stellung möglich und die wahrscheinlichste Deutung ist, daß III eine zusätzliche Methylgruppe in 3'-Stellung enthält und diese Methylgruppe die ursprünglich 13-ständige, angulare Methylgruppe von I ist. Die Art der bei der Selen-Dehydrierung von III entstandenen Produkte würde damit und mit dem für die Selen-Dehydrierung von I angegebenen Schema (s. Abschnitt II-1) übereinstimmen.

Ist damit für das Chloranil-Dehydrierungsprodukt II ein Hinweis für eine Disubstitution in 3'-Stellung (3'-Methyl-3'-isooctyl-) gegeben, so kann die zusätzliche Doppelbindung im Fünfring nur in 1',2'-Stellung stehen. Das wird durch folgende Umsetzungen bestätigt.

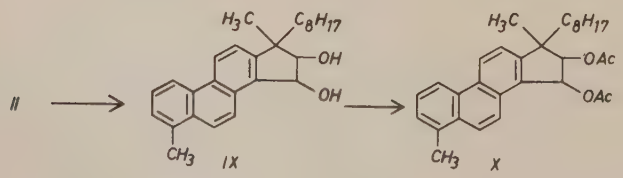
III-4 Bei der Umsetzung des Chloranil-Dehydrierungsproduktes II mit Ozon in Hexanlösung wurde nach energischer Behandlung des Reaktionsproduktes mit Lithiumaluminiumhydrid in geringer Menge eine Hydroxylverbindung vom Schmp. 183° erhalten, deren IR-Spektrum im Bereich der C-O-Valenzschwingungen nur eine Bande bei 9,85 μ aufweist, demnach also nur primäre Hydroxylgruppen enthalten kann, was mit der Formel VI in Einklang stehen würde.





Das IR-Spektrum der Dihydroxy-Verbindung VIII, die durch die gleiche Reaktionsfolge aus 3'-Methyl-$\Delta^{2'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren (VII) dargestellt wurde, zeigte im Gebiet der C-O-Valenzschwingungen eine Bande bei 9,37 μ (sek. OH) und eine Bande bei 9,76 μ (prim. OH). Da Formel VI aber aus Substanzmangel nicht durch eine Analyse dieser Substanz gesichert werden konnte, wurde in einem weiteren Versuch

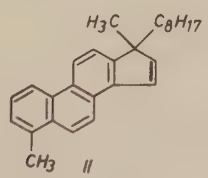
III-5 das Chloranil-Dehydrierungsprodukt II mit Osmiumtetroxyd in Gegenwart von Pyridin umgesetzt (vgl.[5]) und das Reaktionsprodukt mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Dabei wurde in einer Ausbeute von 55 % ein dünnschichtchromatographisch einheitliches Öl (IX) erhalten. Der



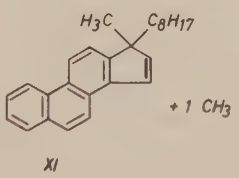
Hauptteil des Öles wurde mit Essigsäure-anhydrid in Pyridin umgesetzt und ergab wiederum ein Öl, dessen Zusammensetzung dem Diacetat X entsprach. Eine vor der Acetylierung abgenommene Probe des öligen Hydroxylierungsproduktes kristallisierte nach längerem Stehen und lieferte ein (nicht durch

Analyse gesichertes) Kristallisat vom Schmp. 83°, dessen IR-Spektrum im Bereich der C-O-Valenzschwingungen nur eine Bande bei 9,4 μ zeigt, welche sekundären Hydroxylgruppen zuzuordnen ist (vgl. die Daten der Modellverbindung VIII). Dem Kristallisat, welches den gleichen R_f-Wert (Dünnschichtchromatographie) wie das ölige Produkt aufwies, dürfte demnach die Konstitution der Dihydroxy-Verbindung IX zukommen. Die geringe Kristallisationsfähigkeit des Diols IX und des Diacetates X könnte ihre Erklärung darin haben, daß bei 2 verschiedenen Substituenten am C-Atom 3' ein Gemisch von 2 cis-1',2'-Dihydroxy-Verbindungen entstehen kann.

Faßt man die Ergebnisse der durchgeführten Reaktionen zusammen, so ergibt sich für das Chloranil-Dehydrierungsprodukt von I die Konstitution: 3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren (II), wobei die Stellung der 3'-Methylgruppe noch einer zusätzlichen Sicherung bedarf. Die Chloranil-Dehydrierungsprodukte von Cholesterin dürften zu dem gleichen Verbindungstyp (XI) gehören und sich von II lediglich in der Stellung der bei II 8-ständigen Methylgruppe unterscheiden.



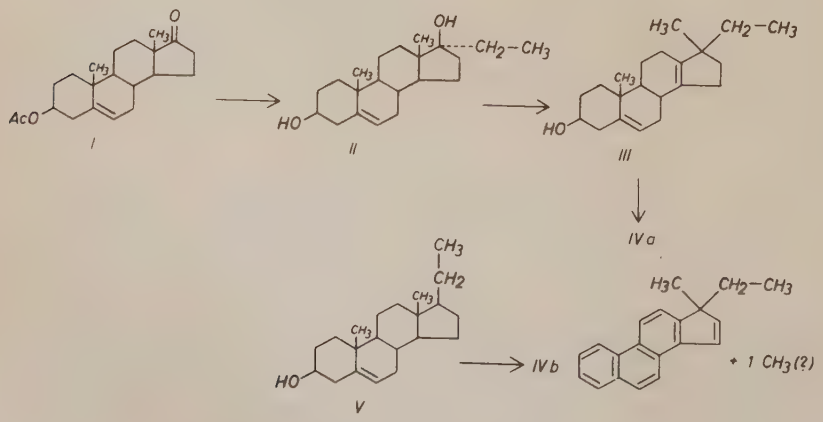
II



XI

IV. Über die 3',3'-Disubstitution bei Chloranil-Dehydrierungsprodukten von Steroiden

Im vorhergehenden Abschnitt war wahrscheinlich gemacht worden, daß bei der Chloranil-Dehydrierung von 4-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestatrien, dessen 13-ständige, angulare Methylgruppe an die 3'-Stellung des 1:2-Cyclopentadienophenanthrens wandert. Diese Umlagerung sollte sich, wie bereits in der Einleitung dargelegt, beweisen lassen durch Durchführung eines entsprechenden Umlagerungsschrittes vor der Dehydrierung mit Chloranil. Da eine analoge Verbindung der Cholestan-Reihe noch nicht bekannt ist, und ihre Darstellung nur auf Umwegen möglich ist, wurden die Versuche in der Pregnan-Reihe durchgeführt. Zum Vergleich war dazu aber die Darstellung des Chloranil-Dehydrierungsproduktes des entsprechenden, nicht umgelagerten Steroids notwendig. Es wurden folgende Reaktionswege eingeschlagen, die zum gleichen aromatischen Kohlenwasserstoff bzw. nach den Erfahrungen bei der Dehydrierung von Cholesterin zum gleichen Gemisch aromatischer Kohlenwasserstoffe führen sollten.



IV-1 Die Darstellung von 17-Methyl-17-äthyl-$\Delta^{5,13}$-18-nor-androstadienol-(3ß) (III) erfolgte in Analogie zu der zuerst von Cohen, Cook und Hewett[11] beim Östronmethyläther durchgeführten Reaktionsfolge (s. Kap. I, Formel VII - IX) durch Behandlung des Umsetzungsproduktes von Δ^5-Androstenol-(3ß)-on-(17)-acetat (I) mit Äthylmagnesiumbromid nach Grignard (II) (s.a. A. Butenandt, H. Cobler und J. Schmidt[45]) mit Säuren. Daß dabei eine Wanderung der angularen Methylgruppe nach C-17 unter Ausbildung einer ditertiären Doppelbindung (Δ^{13}) eintritt und nicht eine einfache Wasserabspaltung ($\Delta^{17(20)}$ bzw. Δ^{16}) erfolgt (vgl.[46]), ergibt sich aus dem UV-Spektrum der Verbindung, das einer tetrasubstituierten Doppelbindung entsprechend ein Maximum bei 202-203 mμ (ε = 10600, gemessen in Hexan unter N_2) aufweist+). Verbindungen mit einer trisubstituierten Doppelbindung wie Δ^5-Pregnenol-(3ß) (V) zeigen unter gleichen Bedingungen ein Maximum bei 197-198 mμ (vgl. auch[47]).

Die Grignard-Reaktion verläuft nicht einheitlich. Neben Ausgangsmaterial wurde, wie bereits von Butenandt und Schmidt-Thomé[46] beschrieben, auch das einfache Reduktionsprodukt Δ^5-Androstendiol-(3ß,17ß) erhalten.

Das Ausgangsmaterial der Vergleichsreihe für die Chloranil-Dehydrierung, Δ^5-Pregnenol-(3ß) (V), erfolgte, wie bereits beschrieben, durch Reduktion von Δ^5-Pregnenol-(3ß)-on-(20) nach Huang-Minlon[48].

IV-2 Die Umsetzung von 17-Methyl-17-äthyl-$\Delta^{5,13}$-18-nor-androstadienol-(3ß) (III) mit Chloranil in siedendem Anisol++) lieferte in einer Ausbeute von 53 % einen optisch

---

+) Durch die gleichzeitig vorhandene trisubstituierte Δ^5-Doppelbindung dürfte die Bande zudem noch zum kurzwelligen verschoben sein.

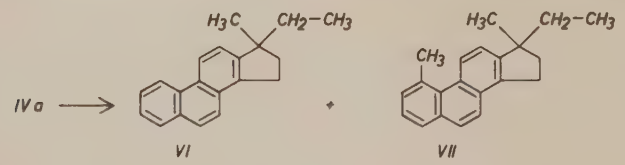
++) Mit Anisol als Lösungsmittel wurden beim Cholesterin nach Versuchen von H. Dannenberg bessere Ausbeuten an aromatischen Kohlenwasserstoffen erzielt als mit p-Xylol.

aktiven 1:2-Cyclopentadieno-phenanthren-Kohlenwasserstoff vom Schmp. 117° (IVa), dessen UV-Spektrum und IR-Spektrum im Bereich der γ-Schwingungen denen des Kohlenwasserstoffs Schmp. 134° der Chloranil-Dehydrierung von Cholesterin entsprechen[4] (UV-Spektren s. Tabelle 3 C und Abb. 14, IR-Spektren s. Abb. 16 A und B). Die beiden Kohlenwasserstoffe können sich demnach nur durch die aliphatischen Substituenten am C-Atom 3' des Fünfrings voneinander unterscheiden.

IV-3 Die katalytische Hydrierung (Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff) eines kristallisierten Präparates vom Schmp. 105-110° (IV a) lieferte einen 1:2-Cyclopenteno-phenanthren-Kohlenwasserstoff vom Schmp. 92° und aus der Mutterlauge noch einen weiteren vom Schmp. 63°. Das Ausgangsmaterial enthielt demnach noch eine andere Verbindung.

Die UV-Spektren und die IR-Spektren der Hydrierungsprodukte Schmp. 92° und Schmp. 63° sind verschieden voneinander (s. Abb. 15 und Abb. 17).

Über die Konstitution des einheitlichen Hydrierungsproduktes Schmp. 92° erlauben seine Spektren im Vergleich mit denen der Methyl-Homologen des 1:2-Cyclopenteno-phenanthrens (UV[6], IR[7]) folgende Aussagen: UV-Spektrum und die γ-Banden des IR-Spektrums stimmen völlig überein mit den Daten von 3'-Methyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (Dielsscher Kohlenwasserstoff,



ohne weitere Substituenten am aromatischen System) (UV-Spektren s. Tabelle 3 B, IR-Spektrum Hauptbanden der γ-Schwingungen: 12,25 μ (Typ 1.2.3.4 Ring B, C), 13,33 μ (Typ 1.2, Ring A); Dielsscher Kohlenwasserstoff: 12,35 und 13,43 μ[5]. Da sein Schmelzpunkt aber verschieden ist von (racem.) 3'-Methyl-

(Schmp. 126/127° [49]) als auch vom (racem.) 3'-Äthyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (Schmp. 85/86° [49]) und sich am Fünfring kein weiterer Substituent befindet (s. III-3-6 und IV-6), kann er nur 3'-Methyl-3'-äthyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (VI) sein.

Im Gegensatz zu dem Hydrierungsprodukt Schmp. 92° (VI) stellt die Fraktion Schmp. 63° ein Gemisch von VI und VII dar (s. IV-8).

IV-4 Bei der analogen Dehydrierung von Δ^5-Pregnenol-(3ß) (V) mit Chloranil in siedendem Anisol wurde nach 24-stündiger Reaktionszeit ein optisch aktiver 1:2-Cyclopentadieno-phenanthren-Kohlenwasserstoff vom Schmp. 123-124° (IVb) erhalten+). Seine Spektren (UV s. Abb. 14, IR s. Abb. 16), die eindeutig verschieden sind von denen des aus III erhaltenen Kohlenwasserstoffs (s. IV-2), entsprechen aber den Spektren (beim IR-Spektrum im Bereich der γ-Schwingungen) des zweiten (öligen) Kohlenwasserstoffs aus Cholesterin (s. Tabelle 3 C und Abb. 16 D und E.).

IV-5 Die katalytische Hydrierung (Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff) des Kohlenwasserstoffs vom Schmp. 123-124° (IV b) ergab einen einheitlichen 1:2-Cyclopenteno-phenanthren-Kohlenwasserstoff vom Schmp. 60° ++). Sein UV-

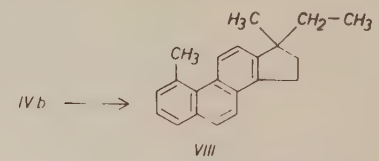
---

+) Als Nebenprodukte der Chloranil-Dehydrierung wurden 3-Chlor-Δ^5-Pregnen (Darstellung auf anderem Wege zum Vergleich s. Versuchsteil) und ein Zwischenprodukt der Dehydrierung vom Naphthalin-Typ (s.a. Kap. V, Schema 3 Nr. 5) erhalten.

++) Als Nebenprodukt der Hydrierung wurde in geringer Menge eine Substanz erhalten, deren UV-Spektrum einem mindest 4-fach substituierten Naphthalin-Chromophor entspricht (λ_{max} = 236 mμ; ε = 85000, s.a. [50]), der durch Weiterhydrierung des Phenanthren-Systems entstanden sein kann [44], s. Fußnote S. 28.

Spektrum (Abb. 15) unterscheidet sich von demjenigen des am aromatischen System unsubstituierten 3'-Methyl-1:2-cyclopenteno-phenanthrens durch die kurzwellige Lage des Hauptmaximums (256,5 mμ gegenüber 259 mμ) und die längerwellige Lage der Bandengruppe um 300 mμ (z.B. 305 mμ gegenüber 300,5 mμ). Von allen Methyl-Homologen des 1:2-Cyclopenteno-phenanthrens, die eine Methylgruppe am aromatischen System tragen, zeigen dieses auffallende Verhalten ihrer UV-Spektren nur 4-Methyl- und 5-Methyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren[6]. Die Entscheidung zu Gunsten einer 5-ständigen Methylgruppe liefert die Analyse der γ-Schwingungen des IR-Spektrums. Dieses entspricht demjenigen des 5-Methyl-Homologen. Das IR-Spektrum der Substanz Schmp. 60° weist folgende Banden auf: 12,10 μ (1.2.3.4-Typ, Ringe B, C) und 12,6 und 13,2 μ (1.2.3-Typ, Ring A) (s. Abb. 17 D); 5-Methyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren: 12,21 μ (Ringe B, C) und 12,73 und 13,27 μ (Ring A)[7].

Unter der Voraussetzung, daß das C-Atom 3' des Fünfringes bei den Hydrierungsprodukten von IV a und IV b gleich substituiert ist, kommt dem Hydrierungsprodukt Schmp. 60°

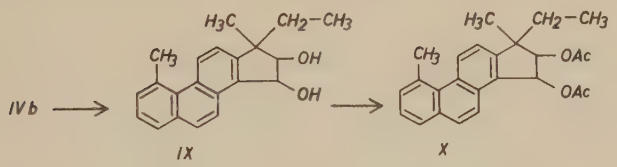


VIII

von IV b die Formel: 3',5-Dimethyl-3'-äthyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (VIII = VII) zu.

IV-6 Die Lage der zusätzlichen Doppelbindung im Fünfring im Chloranil-Dehydrierungsprodukt IV b zwischen den C-Atomen 1' und 2' und die Abwesenheit von Substituenten an dieser Doppelbindung wurde durch Umsetzung von IV b mit Osmiumtetroxyd bewiesen (vgl. III-5). Reduktion des Additionsproduktes mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte eine ölige Hydroxylverbindung (IX), die nur sekundäre Hydroxylgruppen

enthält, da ihr IR-Spektrum im Bereich der C-O-Valenz-



schwingungen lediglich eine Bande bei 9,2 μ (sek. OH) aufweist und die Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin bei Raumtemperatur ein kristallisiertes Diacetat (Schmp. 130°) (X) ergab[+].

Die UV-Spektren von IX und X entsprechen demjenigen des Hydrierungsproduktes VIII, folglich müssen beide Verbindungen die 5-Methylgruppe enthalten.

IV-7 In einem weiteren Versuch wurde Δ^5-Pregnenol-(3β) (V) nicht in Anisol sondern in p-Xylol mit Chloranil dehydriert, wobei ein Kohlenwasserstoff vom Schmp. 111,5° erhalten wurde[++]. Dieser Kohlenwasserstoff ist ein Gemisch der 1:2-Cyclopentadieno-phenanthren-Verbindungen IV a und IV b, denn seine UV-Spektren in Äthanol (s. Abb. 14) bzw. in konz. Schwefelsäure (s. Abb. 18) liegen zwischen denjenigen von IV a und IV b und sein IR-Spektrum weist insbesondere im Gebiet der γ-Schwingungen sowohl die Banden von IV a als auch von IV b auf (s. Abb. 16 C).

IV-8 Die katalytische Hydrierung des Kohlenwasserstoffs Schmp. 111,5° lieferte in der Hauptfraktion ein Kristallisat vom Schmp. 63°, dessen UV- und IR-Spektrum

---

+) Die Modellverbindung 2',3'-Dihydroxy-3'-methyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren lieferte unter gleichen Bedingungen nur ein Monoacetat (s. Versuchsteil).

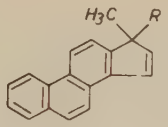
++) Bei der Reaktion wurde daneben ein Zwischenprodukt der Dehydrierung erhalten (s. Kap. V, Schema 3 Nr. 6).

identisch ist mit denjenigen des Kristallisates vom Schmp. 63°, das neben dem Kohlenwasserstoff Schmp. 92° bei der Hydrierung von IV a erhalten wurde (s. IV-3). Beide Fraktionen zeigen auch eine fast gleiche optische Aktivität (α_D^{23} - 43° bzw. -46°). Aus den UV- und IR-Spektren läßt sich schliessen, daß in beiden Fällen ein Gemisch der Hydrierungsprodukte VI und VII (s. IV-3 bzw. IV-5; UV-Spektrum Abb. 15 und IR-Spektrum Abb. 17 C) vorliegt, das hauptsächlich aus der Komponente VII besteht. Auffallend ist allerdings, daß die beiden Präparate im Mischschmelzpunktsversuch eine Depression von 6° geben, was aber daran liegen kann, daß die Mengenverhältnisse an VI und VII in den beiden Präparaten etwas verschieden sein können. Die Mutterlauge des Hydrierungsansatzes ergab nach Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie eine ölige Fraktion, welche die Komponenten VI und VII etwa zu gleichen Teilen enthielt (z.B. ähnliche Intensität der Banden 300,5 mμ und 305 mμ im UV-Spektrum).

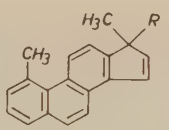
Bei der Dehydrierung der beiden C_{21}-Verbindungen III und V mit Chloranil entstehen identische Verbindungen, demnach ist die Frage nach dem Schicksal der ursprünglich 13-ständigen angularen Methylgruppe gelöst, sie wandert in die 3'-Stellung des $\Delta^{1'}$-1:2-Cyclopentadieno-phenanthren-Systems. Die Wanderung erfolgt bei dem 17ß-Hydroxy-17α-äthyl-steroid II unter der Wirkung von Säuren und bei der Dehydrierung des "nativen" Steroids V mit Chloranil sterisch gleichartig, denn alle Dehydrierungsprodukte und deren Hydrierungsprodukte zeigen eine in der Richtung gleiche und im Wert ähnliche optische Drehung, die nur auf die Anordnung an dem C-Atom 3', dem einzigen Asymmetriezentrum, zurückgeführt werden kann. Die Untersuchungen haben aber auch die Frage nach dem Schicksal der ursprünglich 10-ständigen, angularen Methylgruppe beantwortet. Diese kann entweder abgespalten werden oder in die 5-Stellung des Dehydrierungsproduktes wandern.

Die Dehydrierungsprodukte der C_{21}-Verbindungen mit Chloranil, die Kohlenwasserstoffe IV a und IV b, sind demnach

(-)-3'-Methyl- und (-)-3',5-Dimethyl-3'-äthyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren (XI bzw. XII, R=$CH_2.CH_3$).



XI



XII

Da diese Verbindungen in ihren UV- und IR-Spektren den Chloranil-Dehydrierungsprodukten von Cholesterin entsprechen, worauf oben bereits hingewiesen wurde, muß diesen die analoge Struktur zukommen: 3'-Methyl- und 3',5-Dimethyl-3'-isooctyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren (XI bzw. XII, R=C_8H_{17}).

Verbindung	Schmp.	$[\alpha]_D$ [a]	UV-Spektrum [b] λ_{max} mμ ($\log\varepsilon$)					
A) 3',8-Dimethyl-1,2-CP [c]	130°	-	216	(4,58)	283	(4,18)	322,5	(2,77)
			255	(4,72)	293	(4,16)	338	(2,84)
			262,5	(4,80)	306	(4,27)	354	(2,73)
8-Methyl-3'-isooctyl-1:2-CP	94,5°	-	216	(4,59)	284	(4,19)	322	(2,84)
			256	(4,73)	294	(4,14)	339	(2,90)
			264	(4,82)	307	(4,26)	355	(2,79)
3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-1:2-CP	140°	-11,8° (C)	216	(4,58)	283,5	(4,13)	322	(2,71)
			255	(4,71)	294	(4,10)	337,5	(2,81)
			263	(4,79)	306	(4,22)	354	(2,69)
B) 3'-Methyl-3'-äthyl-1:2-CP	92°	-28,3° (A)	214	(4,60)	280	(4,22)	319,5	(3,06)
			259	(4,80)	288	(4,11)	335	(2,91)
					300,5	(4,15)	352	(2,91)
3'-Methyl-1:2-CP	126/127°	-			282	(4,14)	321	(2,74)
			259	(4,80)	288,5	(4,04)	336	(2,94)
					300,5	(4,11)	351,5	(2,33)
3',5-Dimethyl-3'-äthyl-1:2-CP	60°	-31,5° (A)	213	(4,43)	282	(4,11)	322	(2,74)
			256,5	(4,85)	293	(4,08)	337	(2,72)
					305	(4,17)	353	(2,58)
5-Methyl-1:2-CP	75/76°	-			285	(4,05)	323	(2,68)
			256	(4,80)	297	(4,03)	339	(2,69)
					306	(4,11)	355	(2,54)

C) 3'-Methyl-3'-äthyl-$\Delta^{1'}$-1:2-CDP[d]	117°	-63,8° (A)	221	(4,78)	295	(4,01)	345	(3,03)
			242	(4,51)	307	(4,16)	361	(2,62)
			265,5[e]	(4,63)	319	(4,15)		
CDP-Derivat aus Cholesterin	134°	-	222	(4,79)	295	(4,03)	346	(3,04)
			242	(4,53)	308	(4,18)	362	(2,94)
			267,5[e]	(4,63)	320	(4,16)		
3',5-Dimethyl-3'-äthyl-$\Delta^{1'}$-1:2-CDP	123/124°	-56,2° (A)	224	(4,70)	297,5	(4,01)	347	(2,91)
			(244)	(4,40)	309	(4,23)	364	(2,63)
			266[e]	(4,64)	322	(4,23)		
CDP-Derivat aus Cholesterin	Öl	-	225	(4,70)	(298)	(4,04)	347	(2,92)
			(244)	(4,44)	310	(4,22)	365	(2,66)
			266[e]	(4,67)	322,5	(4,22)		

a) C = Chloroform; A = Äthanol
b) in Äthanol
c) CP = Cyclopenteno-phenanthren
d) CDP = Cyclopentadieno-phenanthren
e) Mitte des plateauförmigen Maximums (s.a. Abb. 14)

Tabelle 3

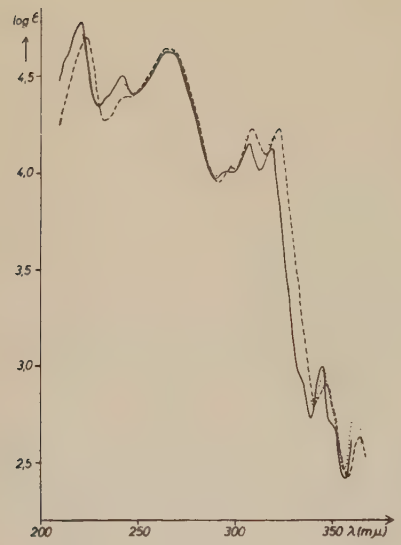


Abb. 14 UV-Spektrum (in Äthanol)
——— von 3'-Methyl-3'-äthyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren (Schmp. 117°)
---- von 3',5-Dimethyl-3'-äthyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren (Schmp. 123/124°)
.... Gemisch von 3'-Methyl- und 3',5-Dimethyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren (Schmp. 111,5°)

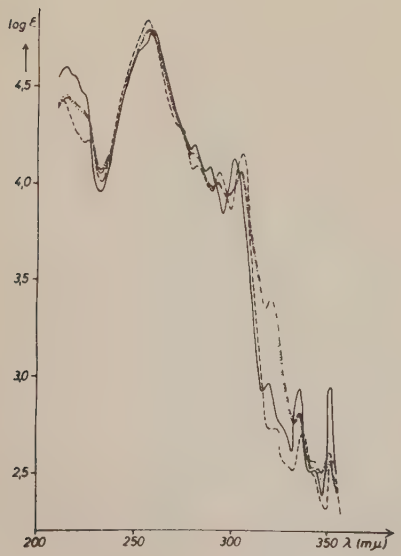
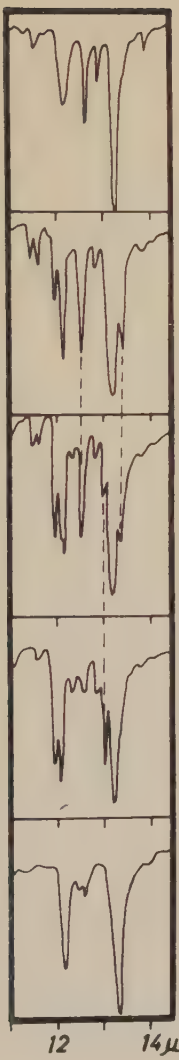


Abb. 15 UV-Spektrum (in Äthanol)
——— von 3'-Methyl-3'-äthyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (Schmp. 92°)
---- von 3',5-Dimethyl-3'-äthyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (Schmp. 60°)
:·:·: Gemisch von 3'-Methyl- und 3',5-Dimethyl-3-äthyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren
(.-.- s. IV-3, Schmp. 63°
..... s. IV-8, Schmp. 63°).



A aus Cholesterin[4]: 3'-Methyl-3'-isooctyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren;
Schmp. 134°.

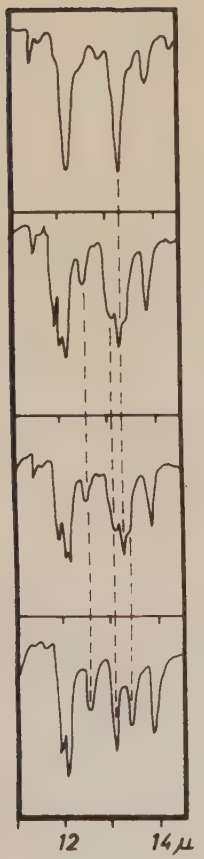
B aus 17-Methyl-17-äthyl-$\Delta^{5,13}$-18-nor-androstadienol-(3ß): 3'-Methyl--3'-äthyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren;
Schmp. 117°; $[\alpha]_D$ - 63,8°.

C aus Δ^5-Pregnenol-(3ß): Gemisch von B und D;
Schmp. 111,5°; $[\alpha]_D$ - 51,3°.

D aus Δ^5-Pregnenol-(3ß): 3',5-Dimethyl-3'-äthyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren;
Schmp. 123/124°; $[\alpha]_D$ - 56,2°.

E aus Cholesterin[4]: 3',5-Dimethyl-3'-isooctyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren;
Öl.

Abb. 16 IR-Spektren (fest in KBr) der Chloranil-Dehydrierungsprodukte.



A 3'-Methyl-3'-äthyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren
Schmp. 92°; $[\alpha]_D$ - 28,3°.

B Gemisch A und D
Schmp. 63°; $[\alpha]_D$ - 46°, s. IV-3.

C Gemisch A und D
Schmp. 63°; $[\alpha]_D$ - 43°, s. IV-8.

D 3',5-Dimethyl-3'-äthyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren
Schmp. 60°; $[\alpha]_D$ - 31,5°

Abb. 17 IR-Spektren (fest in KBr) der Hydrierungsprodukte.

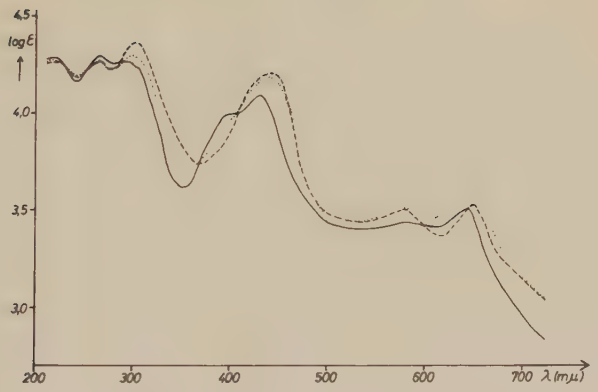


Abb. 18 UV-Spektren (in konz. Schwefelsäure) der Chloranil-Dehydrierungsprodukte
——— 3'-Methyl-3'-äthyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren
---- 3',5-Dimethyl-3'-äthyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopenta-dieno-phenanthren
.... Gemisch 3'-Methyl- und 3',5-Dimethyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren.

V. Über den Verlauf der vollständigen Dehydrierung von Steroiden mit Chloranil

Die vorliegenden Ergebnisse erlauben ein Bild über den Verlauf der Chloranil-Dehydrierung zu geben und die Ergebnisse im Hinblick auf einen möglichen Reaktionsmechanismus zu betrachten.

In allen Versuchen (Zusammenstellung siehe Tabelle 4) führte die Umsetzung mit Chloranil in siedendem p-Xylol oder Anisol zu den maximal dehydrierten Verbindungen vom Typ eines Cyclopentadieno-phenanthrens. Die nicht aromatische Doppelbindung im Fünfring steht in allen Fällen in 1'(2')-Stellung. Die Dehydrierungsprodukte sind optisch aktiv. Zwischenprodukte niedrigerer Dehydrierungsstufen konnten nur in ganz geringer Menge nachgewiesen werden. Es ist besonders auffallend, daß in den UV-Spektren während der Umsetzung entnommener Proben (s. Versuchsteil), wenn Dehydrierung stattgefunden hatte, sofort die Banden des Endproduktes auftraten. Bei sorgfältiger Auftrennung des Reaktionsproduktes wurde in einem Falle (s. IV-4) eine dünnschichtchromatographisch einheitliche Verbindung isoliert, deren UV-Spektrum (Abb. 19) vom Naphthalin-Typ ist. Vielleicht kommt dieser Dehydrierungsstufe eine gewisse Stabilität zu. In einem anderen Falle (s. IV-7) wurde eine ebenfalls dünnschichtchromatographisch einheitliche Substanz gefaßt, die auf Grund ihres UV-Spektrums (Abb. 19) sicher keine Cyclopentadieno-phenanthren-Verbindung ist, aber mehr Doppelbindungen als ein Naphthalin-System enthalten muß; Verbindungen von ähnlichem Typ des UV-Spektrums wurden von Scheurlen[51] bei der Dehydrierung von 1-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10),6}$-19-nor-cholestatetraenol-(3) mit Chloranil in p-Xylol erhalten. Aus den Ausbeuten der Reaktionen kann man entnehmen, daß die angularen Methylgruppen die Aromatisierung erschweren. Ist nur noch eine von ihnen im Molekül, wird die Reaktion bedeutend erleichtert. Die Wanderung der angularen Methylgruppen dürfte im Hinblick auf die vollständige Dehydrierung den

Versuch	Ausgangsmaterial	Lösungsmittel	Reaktionsdauer in Stdn.	Ausbeute	Reaktionsprodukt	Nebenprodukt
III-1	4-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestatrien	p-Xylol	24	38 %	3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadiono-phenanthren	a)
IV-2	17-Methyl-17-äthyl-$\Delta^{5,13}$-18-nor-androstadienol-(3ß)	Anisol	24	53 %	3'-Methyl-3'-äthyl-1:2-$\Delta^{1'}$-cyclopentadieno-phenanthren 3',5-Dimethyl-3'-äthyl-$\Delta^{1'}$ 1:2-cyclopentadieno-phenanthren	
IV-4	Δ^{5}-Pregnenol-(3ß)	Anisol	24	5-8%	3',5-Dimethyl-3'-äthyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren	b) c)
IV-7	Δ^{5}-Pregnenol-(3ß)	p-Xylol	60	5 %	3',5-Dimethyl-3'-äthyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren 3'-Methyl-3'-äthyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren	a)c)d)

a) Di-p-xylyl-tetrachlorhydrochinon-äther; b) Dehydrierungsstufe vom Naphthalin-Typ; c) 3-Chlor-Δ^{5}-pregnen; d) Dehydrierungsstufe vom Östraheptaen-Typ.

Tabelle 4 Zusammenstellung der durchgeführten Chloranil-Dehydrierungen

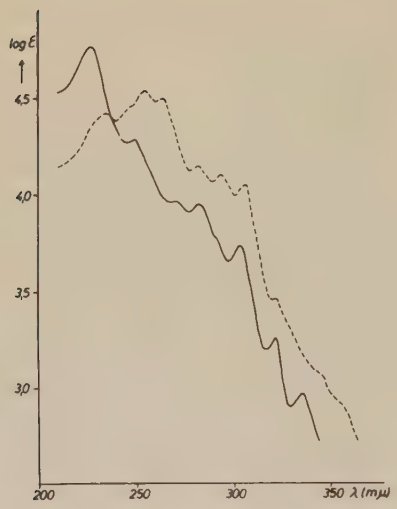


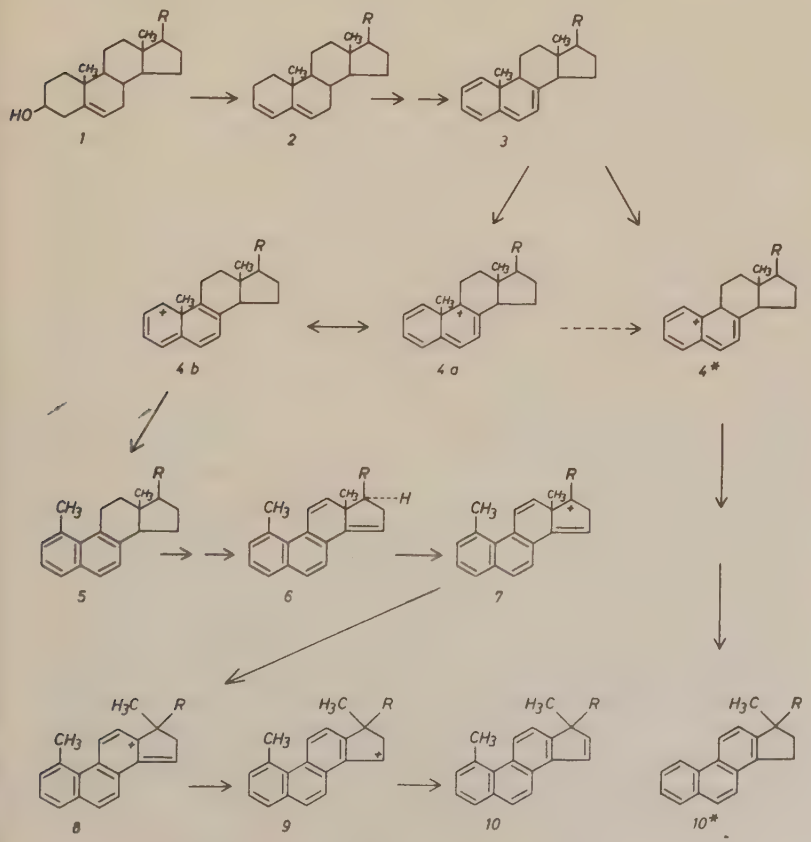
Abb. 19
——— UV-Spektrum (in Äthanol, ohne Einwaage) der Verbindung vom Naphthalin-Typ (Schema 3, Formel 5, s. IV-4)
---- UV-Spektrum (in Äthanol) der Verbindung vom Östraheptaen-Typ (Schema 3, Formel 5, s. IV-7).

geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellen. Die Anreicherung einer Verbindung, die ihrer Dehydrierungsstufe nach vor dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt liegt, scheint daher verständlich.

Das beobachtete Auftreten von Di- und Trixylyl-Verbindungen[4,52,53] von Umsetzungsprodukten zwischen Chloranil und p-Xylol wie Mono-[4,52] und Di-p-xylyläther des Tetrachlorhydrochinons und 2-p-Xylyl-trichlorhydrochinon[4] sowie 2,5-Di-p-xylyl-dichlorhydrochinon[54] haben zu der Vermutung geführt, die Chloranil-Dehydrierung könne nach einem radikalischen Mechanismus verlaufen (s.a.[53,55]). Die bisher allein vorliegenden systematischen Untersuchungen über Dehydrierungsreaktionen mit Chinonen hohen Oxydationspotentials von E. A. Braude, L. M. Jackman und R. P. Linstead[56-62] zeigen jedoch, daß es sich um einen zweistufigen, ionischen Mechanismus handelt. Diese Autoren nehmen auf Grund ihrer Ergebnisse an, daß durch das Chinon zunächst in geschwindigkeitsbestimmender Reaktion ein Hydridion in Allyl- oder Benzyl-Stellung abgespalten wird und das Dehydrierungsprodukt dann durch Proton-

abspaltung aus dem gebildeten Carboniumion entsteht (Zusammenfassung s.[63]). Im Hinblick auf die Dehydrierung von Steroiden, also "blockierten" hydroaromatischen Systemen, ist die Entstehung von 1,2-Dimethyl-naphthalin bei der Dehydrierung von Verbindungen mit geminalen Methylgruppen, 1,1-Dimethyl-tetralin bzw. -1,2-dihydro-naphthalin, von besonderem Interesse[60,61].

Mit Hilfe der von diesen Autoren entwickelten Prinzipien kann man ein Dehydrierungsschema für Steroide aufstellen, das mit den gefundenen Ergebnissen in Einklang steht, und auch die Bildung der Nebenprodukte erklärt (Schema 3 und 4).



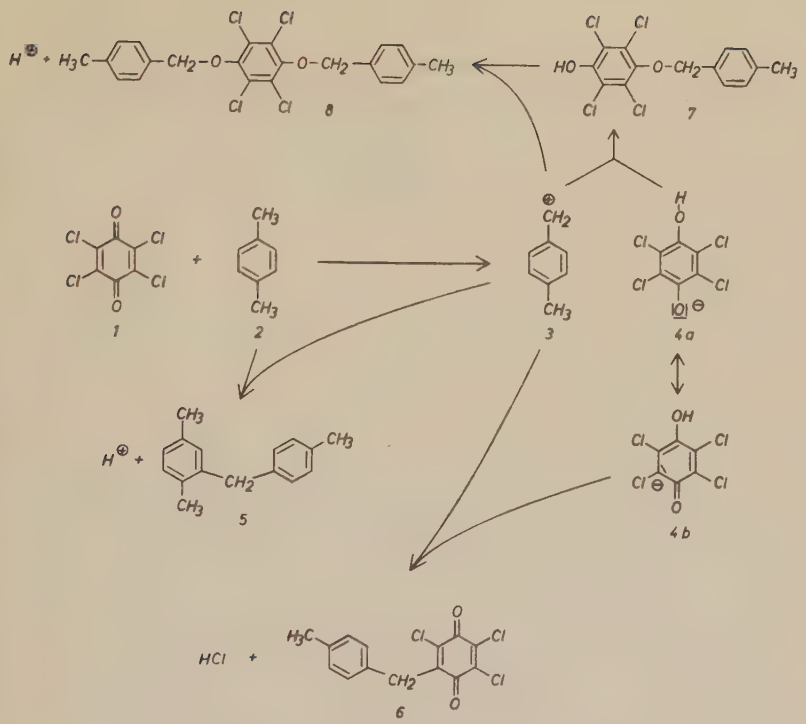
Schema 3

Zu Schema 3:
Aus 3-Hydroxysteroiden (1) wird unter Säurekatalyse zunächst Wasser abgespalten[+] (2). Durch Dehydrierung werden zwei weitere Doppelbindungen eingeführt (3)[++]. Von den nach Hydridabspaltung entstehenden mesomeren Carboniumionen 4 a und 4 b entsteht aus 4 b nach Wanderung der Methylgruppe und Protonabspaltung die Ring AB-aromatische Verbindung 5, für deren Entstehung das Auftreten einer Verbindung mit dem UV-Spektrum vom Naphthalin-Typ (Abb. 19) einen Hinweis liefert. Nach zwei weiteren Dehydrierungsschritten entsteht 6, eine auf Grund ihres UV-Spektrums (Abb. 19) ebenfalls beobachtete Verbindung. In einem für die Gesamtreaktion geschwindigkeitsbestimmenden Schritt wird nun das 17α-ständige Wasserstoffatom abgespalten. Die Entstehung optisch aktiver Verbindungen läßt es wahrscheinlich erscheinen, daß dies unter gleichzeitiger Wanderung der ß-ständigen Methylgruppe erfolgt, zumal die Aromatisierung des Ringes C (8 ⟶ 9) die treibende Kraft dieser Reaktion sein dürfte. Durch Protonabspaltung entsteht dann direkt das gefundene Endprodukt 10.

Dieser Reaktionsmechanismus erklärt nicht zwingend die beobachtete teilweise Abspaltung der Methylgruppe an C-10. Man muß dazu annehmen, daß aus 3 (Schema 3) in einer Konkurrenzreaktion zur Hydridabspaltung auch die zweifach allylständige Methylgruppe mit dem bindenden Elektronenpaar abgespalten werden kann (4). Die folgenden Stufen bis 10 würden analog verlaufen.

+) Beim Erhitzen von Chloranil mit p-Xylol entsteht Salzsäure; s.a. Schema 4 und [53].

++) Vgl. auch die Dehydrierung von Δ^4-Cholestenon-(3) zu $\Delta^{1,4,6}$-Cholestatrienon mit Chloranil in Amylalkohol[64]. Würde bei Einführung nur einer weiteren Doppelbindung in 1(2)-Stellung unter Säurekatalyse Ring A-Aromatisierung erfolgen, sollte man nach den Erfahrungen der Dienol-Benzol-Umlagerung die Entstehung von 8-Methyl-Homologen des Cyclopentadieno-phenanthrens erwarten.



Schema 4

Zu Schema 4:
Die Entstehung der Produkte aus p-Xylol und Chloranil bei den Dehydrierungsreaktionen läßt sich durch Abspaltung eines Benzyl-Wasserstoffatoms aus p-Xylol (2) als Hydridion durch das Chinon erklären. Das mesomeriestabilisierte Kation (3) kann mit dem entstehenden Tetrachlorhydrochinon-Anion (4 a) zum Phenoläther (7)[4] aus dem durch weitere Umsetzung 8[+] ent-

---

+) 8 (Schema 4): Schmp. 202°, UV-Spektrum Abb. 20, IR-Spektrum Abb. 21 (s. Versuchsteil IV-7).

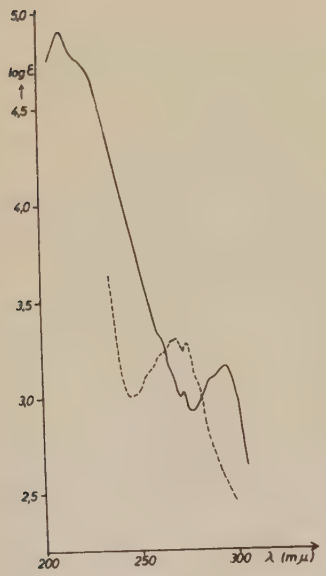
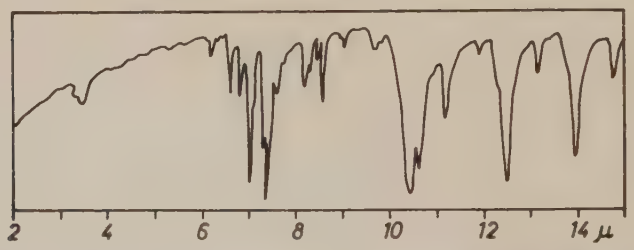


Abb. 20 UV-Spektrum (in Äthanol)
——— von Di-p-xylyl-tetrachlorhydrochinon-äther
---- von 2,5,4'-Trimethyl-diphenyl-methan.

Abb. 21 IR-Spektrum (fest in KBr) von Di-p-xylyl-tetrachlorhydrochinon-äther.



stehen kann[++], mit p-Xylol zu 2,5,4'-Trimethyl-diphenyl-methan (5)[+++] [4] oder mit einer mesomeren Form des Tetrachlorhydrochinonanions (4 b) zu einer kernsubstituierten Verbindung 6[4] unter Chlorwasserstoff-Abspaltung reagieren.

++) E.A.Braude, L.M.Jackman, R.P.Linstead erhielten bei dem Versuch 2,2-Dimethylindan zu dehydrieren den Di-(2,2-dimethyl-indanyl)-äther des Tetrachlorhydrochinons[60].

+++) 5 (Schema 4) UV-Spektrum Abb. 20; IR-Spektrum Abb. 22 (zum Vergleich siehe IR-Spektrum von synthetischem 2,5,4'-Trimethyl-diphenylmethan Abb. 23 und von synthetischem α,ß-Di-(p-tolyl)-äthan Abb. 24 (s. Versuchsteil III-1)).

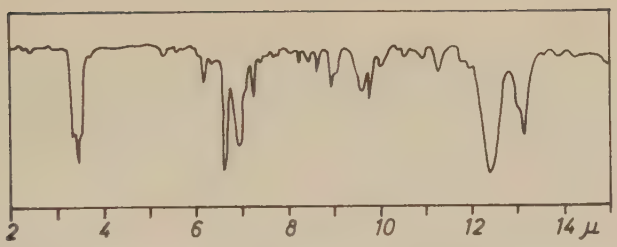


Abb. 22 IR-Spektrum (in flüssiger Form) von 2,5,4'-Trimethyl-diphenyl-methan.

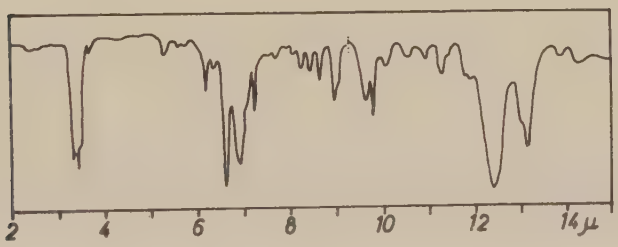


Abb. 23 IR-Spektrum (in flüssiger Form) von synthetischem 2,5,4'-Trimethyl-diphenyl-methan.

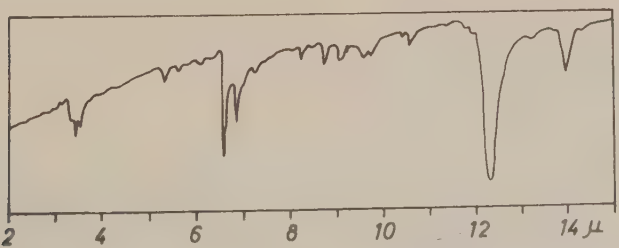


Abb. 24 IR-Spektrum (in flüssiger Form) von synthetischem α,ß-Di-(p-tolyl)-äthan.

VI. Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren wurden gemessen mit dem Zeiss-Spektrophotometer PMQ II und dem selbstregistrierenden Beckman-Spektrophotometer Modell DK-2, die IR-Spektren mit dem selbstregistrierenden Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21.

Die Mikroanalysen wurden durchgeführt von Dr. A. Schoeller, Kronach / Oberfranken oder von A. Bernhardt, Mülheim / Ruhr.

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Das verwendete Benzin hatte einen Siedepunkt von 60-70°.

Die Fraktionen der meisten Chromatographien wurden auf ihre Zusammensetzung, die isolierten Substanzen auf ihre Einheitlichkeit geprüft mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie nach E. Stahl[65]. Zur Herstellung der Adsorptionsschicht wurde Kieselgel G der Firma Merck, Darmstadt, verwendet. Die Substanzen wurden auf den Dünnschichtchromatogrammen durch Besprühen mit Antimontrichlorid, gelöst in Chloroform, und anschliessendes Erwärmen auf 100° sichtbar gemacht; darauf beziehen sich auch gelegentliche Farbangaben. R_f-Werte, die durch Arbeiten mit Kammerübersättigung erhalten wurden, sind im Folgenden mit m.K. gekennzeichnet.

II-1 Selen-Dehydrierung von 4-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestatrien (XI)

a) Dehydrierung bei 360°

5 g 4-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestatrien (XI) wurden mit 6,5 g amorphem Selen in einem Metallbad 2 Stdn. auf 280-300°, dann 10 Stdn. auf 340-360° erhitzt. Der Reaktionskolben war mit einem Steigrohr versehen, auf das ein Chlorkalkrohr gesetzt worden war. Die Selenwasserstoff-Entwicklung konnte durch das Abscheiden von Selen am Chlorkalk verfolgt werden. Sie setzte bei 280° ein.

Nach Beendigung der Reaktion wurde das Reaktionsprodukt wiederholt mit Benzol ausgekocht, die vereinigten Lösungen wurden filtriert und auf eine kurze Säule von Aluminiumoxyd gegeben. Die mit Benzin eluierten Anteile wurden getrocknet (2,5 g) und der in Benzin lösliche Teil davon an Aluminiumoxyd (Brockmann, Akt. III) chromatographiert.

Chromatographie I:

Benzin-Fraktion 1 - 4	412 mg	Öl (CP-Spektrum+), s.u.)
Benzin-Fraktion 5	50 mg	Öl (Naphthofluoren-Spektrum)
Benzin-Fraktion 6 - 14	221 mg	z.Tl.krist.(Naphthofluoren-Spektrum, s.u.)
Benzin-Fraktion 15 -22	136 mg	z.Tl.krist.(Naphthofluoren-Spektrum, s.u.)
Benzol-Fraktion 23 -28	256 mg	Öl
Aceton-Fraktion 29	86 mg	Öl

3',8-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (XVI)

Fraktion 1 - 4 (412 mg) wurden zusammengefaßt an Aluminiumoxyd (Woelm, neutral, Akt. I) chromatographiert:

Chromatographie II:

Benzin-Fraktion 1 - 17	153 mg	farbl. Öl
Benzin-Fraktion 18 - 24	35 mg	Kristalle (CP-Spektrum)
Benzin/Benzol-Fraktion 25 - 36	212 mg	farbl.-gelbe Öle (CP-Spektrum und Chrysen-Spektrum, nicht weiter untersucht)

Die Fraktionen 18 - 24 (35 mg) ergaben nach Umlösen aus Äthanol ein Kristallisat vom unscharfen Schmp. 110-120°, bei dem es sich auf Grund von UV- und IR-Spektren um unreines 3',8-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (XVI) handelt.

+) Hier und im Folgenden bei Angabe von Spektren CP = 1:2-Cyclopenteno-phenanthren.

Naphtho-(2',1':1,2)-fluoren-Derivat (XVIII)

Die Fraktionen 15 - 22 der Chromatographie I (136 mg) lieferten nach mehrfachem Umlösen aus Benzol/Äthanol 11 mg des Naphtho-(2',1':1,2)-fluoren-Derivates XVIII in farblosen Blättchen vom Schmp. 249,5-250,5°+).

$C_{26}H_{24}$ (336,45) Ber. C 92,80 H 7,20
Gef. C 92,75 H 7,28

UV-Spektrum in Äthanol (s.Abb. 4): λ_{max} (ε) 221 (33600), 233 (23900), 239 (21700), 279 (59800), 288 (62500), 304 (42500), 335 (1130), 343 (680), 351 (1130) und 369 mμ (970).
IR-Spektrum (fest in KBr): s.Abb. 5

Weitere 10 mg der gleichen Verbindung wurden durch wiederholtes Umkristallisieren der Fraktionen 6 - 14 von der Chromatographie I (221 mg) erhalten.

b) Dehydrierung bei 325°

4,36 g 4-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestatrien (XI) wurden mit 6 g amorphem Selen zuerst auf 150-160°, dann langsam bis zum Beginn der Selenwasserstoff-Entwicklung auf 280° und im Laufe von 2 Stdn. auf 310-315° und schließlich bei maximal 325° erhitzt. Nach insgesamt 12 Stdn. wurde die Reaktion abgebrochen. Die Aufarbeitung entsprechend a) lieferte 3,76 g eines braunen fluoreszierenden Öles, dessen in Benzin löslicher Teil an Aluminiumoxyd (Woelm, neutral, Akt. I) chromatographiert wurde.

+) Bei der Selen-Dehydrierung von 4-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestatrienol-(1) (VI, R=C_8H_{17}) wurde in sehr geringer Menge eine entsprechende Verbindung vom Schmp. 228° nach einmaligem Umkristallisieren erhalten (l.c.[13]). Auch unser Produkt schmolz nach einmaligem Umkristallisieren bei 228-230° und erst nach weiterem mehrfachem Umkristallisieren wurde der konstante Schmp. 249,5-250,5° erhalten. Sehr wahrscheinlich sind beide Verbindungen untereinander identisch (UV-Spektrum).

Chromatographie III:

Benzin-	Fraktion 1	263 mg Öl (CP-Spektrum)
Benzin-	Fraktion 2	674 mg Öl (CP-Spektrum)
Benzin-	Fraktion 3	640 mg Öl (CP-Spektrum)
Benzin-	Fraktion 4	364 mg Öl (CP-Spektrum)
Benzin-	Fraktion 5 - 16	624 mg Öl (CP-Spektrum)
Benzin/Benzol-	Fraktion 17- 21	167 mg Öl
Benzol-	Fraktion 22- 24	25 mg Krist.
Benzol/Aceton-	Fraktion 25-27	644 mg Öl

8-Methyl-3'-isooctyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (XVII)

Die Fraktion 3 der Chromatographie III (640 mg) wurde in Benzin gelöst und erneut an Aluminiumoxyd (Woelm, neutral, Akt. I) chromatographiert, wobei die mit Benzin eluierten Anteile in sehr kleine Fraktionen unterteilt wurden ("Feinchromatographie"). Von den Fraktionen 3 - 10 (141 mg) wurden dabei Kristallisate erhalten, die mehrmals aus Aceton/Äthanol bis zur Schmp.-Konstanz umkristallisiert, 7,5 mg 8-Methyl-3'-isooctyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren vom Schmp. 94,5° (unkorr.) bzw. 98,5° (Kofler-Mikroskop) ergaben.
3,434 mg Substanz: 11,35 mg CO_2, 3,01 mg H_2O;

$C_{26}H_{32}$ (344,52) Ber. C 90,63 H 9,37
Gef. C 90,20 H 9,81

UV-Spektrum in Äthanol: Die Kurve entspricht in ihrem Verlauf völlig der von 3',8-Dimethyl-1:2-CP (XVI, s.Abb. 1) λ_{max} (ε für $C_{26}H_{32}$): 216 (39300), 256 (53800), 264 (65600), 284 (15400), 294 (13900), 307 (18400), 322 (700), 339 (790) und 355 mμ (615).
IR-Spektrum (fest in KBr): s.Abb. 13.

Die vereinigten Kristallisationsmutterlaugen wurden in Benzin gelöst, über eine kurze Säule von Aluminiumoxyd (Woelm, neutral, Akt. I) filtriert (Nachwaschen mit Benzin). Der kristalline Rückstand des Filtrates wurde aus Äthanol umkristallisiert: 27,8 mg des Kohlenwasserstoffs (Schmp. 81°).

Trinitrobenzolat: Zu einer heissen Lösung dieser 27,8 mg des Kohlenwasserstoffs in Äthanol wurde die äquimolare Menge Trinitrobenzol, in wenig Äthanol gelöst, zugegeben. Beim Abkühlen kristallisierten 18,3 mg Trinitrobenzolat vom Schmp. 90–110° aus. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol lag der Schmp. bei 130–133° (3,2 mg) und blieb dann konstant bei 132–133° (1 mg).

Die Fraktionen 5 - 16 der Chromatographie III (624 mg) lieferten bei der "Feinchromatographie" an Aluminiumoxyd (Woelm, neutral, Akt. I) folgende Fraktionen:

Chromatographie IV:

Benzin	-Fraktion 1	2 mg	(CP-Spektrum)
Benzin	-Fraktion 2 - 5	145 mg	Kristalle (CP-Spektrum)
Benzin	-Fraktion 6 - 12	124 mg	Öl (CP-Spektrum)
Benzin	-Fraktion 13 - 17	81 mg	Kristalle (CP-Spektrum)
Benzin/Benzol	-Fraktion 18 - 27	180 mg	Öl (Chrysen-Spektrum)

Die kristallisierten Fraktionen 2 - 5 und 13 - 17 wurden gleichartig der Gegenstromverteilung nach Craig[66] unterworfen: 23 Verteilungsschritte, 2 ml n-Hexan; 3 ml Nitromethan.

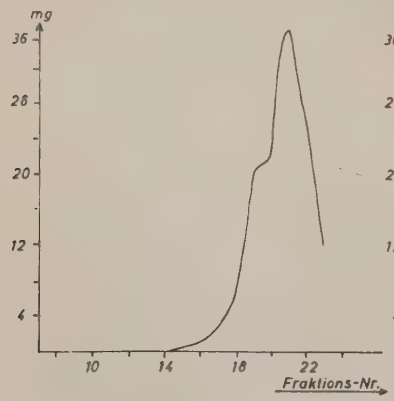


Abb. 25

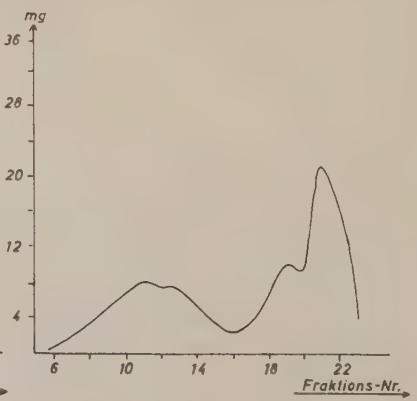


Abb. 26

Die Gegenstromverteilung der Fraktionen 2 - 5 (Fig.25) zeigt (abgesehen von einem Nebenmaximum bei der 19. Fraktion) nur ein Maximum bei Fraktion 21, die weitgehend aus 8-Methyl-3'-isooctyl- bzw. 3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (XVII bzw. XV) bestehen dürfte.

Die Gegenstromverteilung der Fraktionen 13 - 17 (s.Fig. 26) zeigt außer Maxima bei Fraktion 19 und 22, die 1:2-Cyclopenteno-phenanthren-Derivaten mit der Isooctyl-Seitenkette zukommen, noch ein Maximum um Fraktion 11, welches dem 3',8-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (XVI) zukommt, das aus den entsprechenden Fraktionen wegen der geringen Substanzmenge nicht isoliert werden konnte.

In der gleichen Weise wurden auch die vereinigten öligen Fraktionen 2 und 4 der Chromatographie III (1038 mg) mit Hilfe der Craig-Verteilung untersucht. Sie enthielten aber nur so geringe Mengen an 3',8-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren, daß eine Isolierung nicht möglich war.

c) Weiterdehydrierung von 1:2-Cyclopenteno-phenanthren-Fraktionen bei 335°

850 mg Isooctyl-CP-Fraktionen vom Craig-Verteilungstyp Abb. 25 der vorhergehenden Selen-Dehydrierungen wurden noch einmal 12 Stdn. mit 700 mg Selen auf 335° erhitzt. Bei der Chromatographie des in Benzin gelösten, nach der üblichen Aufarbeitung erhaltenen Reaktionsproduktes an Aluminiumoxyd (Woelm, neutral, Akt. I) wurden bei Elution mit Benzin 150 mg kristallisierter Fraktionen erhalten, die wiederum der Craig-Verteilung im System n-Hexan/Nitromethan unterworfen wurden (s.Abb. 27).

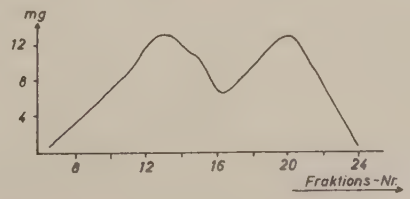


Abb. 27

3',8-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (XVI)

Die Fraktionen 10 - 13 des vorderen Maximums (40 mg) ergaben nach mehrfachem Umlösen aus Äthanol 4,5 mg 3',8-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren in farblosen Nadeln vom Schmp. 127°.
3,213 mg Substanz: 11,235 mg CO_2; 2,20 mg H_2O;

$C_{19}H_{18}$ (246,33) Ber. C 92,64 H 7,36
Gef. C 92,58 H 7,43

UV-Spektrum (in Äthanol) (s.Abb. 1): λ_{max} (ε) = 216 (36200), 256 (49800), 264 (60000), 284 (13800), 294 (13300), 307 (16600), 322 (530), 339 (615) und 355 mμ (490).
IR-Spektrum (fest in KBr): s.Abb. 2.

Aus den Fraktionen 8, 9 und 14 wurden nach mehrfachem Umlösen aus Äthanol weitere 6 mg dieses Kohlenwasserstoffs vom maximalen Schmp. 129/130° erhalten. Keine Depression im Mischschmp. mit synthetischem Material[12] und Identität der UV- (Abb. 1) und IR-Spektren (Abb. 2 und 3) von synthetischem und durch Dehydrierung von 4-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestatrienol-(1)[13] erhaltenem Material.

II-2 1,4-Dimethyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestatrien (XXI, R=C_8H_{17})

Eine Lösung von 1 g (2,6 mMol) $\Delta^{1,4}$-Cholestadienon-(3) (V, R=C_8H_{17}) in 20 ml abs. Äther wurde bei Zimmertemperatur unter Rühren zu einer ätherischen Lösung von Methylmagnesiumjodid (aus 200 mg Magnesium + 1,1 g Methyljodid = 8 mMol, dreifacher Überschuß) getropft. Nachdem noch eine Stunde bei Zimmertemperatur gerührt worden war, wurde das Reaktionsgemisch in Eis/Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und ausgeäthert. Die neutral gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung wurde im Rotationsverdampfer zur Trockne gebracht (Rohprodukt = 1,07 g). 375 mg davon wurden in 0,3 n alkoholischer Salzsäure 1/2 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Der nach Aus-

äthern des mit Wasser verdünnten Reaktionsgemisches und Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen dieser ätherischen Lösung erhaltene Rückstand wurde an Aluminiumoxyd (Woelm I, neutral) chromatographiert. Dabei wurden mit Benzin 150 mg (38,5 % d.Th.) farbloses, dem UV-Spektrum nach reines 1,4-Dimethyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestatrien (XXI, R=C_8H_{17}) eluiert, das jedoch nicht kristallisierte, auch nicht nach nochmaliger Chromatographie über eine kurze Säule von Aluminiumoxyd.

5,330 mg Substanz: 17,295 mg CO_2; 5,480 mg H_2O;

$C_{28}H_{44}$ (380,7) Ber. C 88,35 H 11,65
Gef. C 88,54 H 11,51

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} = 270 mμ; ε = 253.
IR-Spektrum (in flüssiger Form): s.Tab. 2.
Optische Drehung: 14,4 mg. in 2 ml Chloroform
$\alpha_D^{22^\circ}$ + 1,12°; $[\alpha]_D^{22^\circ}$ + 155,5°.

$\Delta^{1,4}$-Androstadienol-(17ß)-on-(3) (V, R=OH) (s.[23])

200 mg $\Delta^{1,4}$-Androstadiendion-(3,17) (V, R=O) wurden in 15 ml Äthanol gelöst, zu einer Lösung von 50 g Fruktose in 500 ml Wasser, die mit 25 g Bäckerhefe vermischt war, unter Rühren getropft. Nach dreitägigem Gären bei Zimmertemperatur wurde die Lösung mehrfach ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Sodalösung behandelt, neutral gewaschen, getrocknet und eingeengt. Aus der eingeengten Lösung kristallisierten 168 mg $\Delta^{1,4}$-Androstadiendiol-(17ß)-on-(3) in Nadeln vom Schmp. 165° (84 % d.Th.); Schmp. einer Probe nach Umlösen aus Methanol-Wasser bei 168° (Literatur: Schmp. 168-169°[67]).

1,4-Dimethyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-östratrienol-(17ß) (XXI, R=OH)

Eine Lösung von 150 mg (= 0,5 mMol) $\Delta^{1,4}$-Androstadienol-(17ß)-on-(3) in 15 ml abs. Äther wurde unter Rühren bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Methylmagnesiumjodid (20 Äquivalente) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde in Eis/Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und ausgeäthert.

Aus der neutral gewaschenen und getrockneten, ätherischen Lösung schied sich beim Abdestillieren des Äthers im Rotationsverdampfer bei Zimmertemperatur ein farbloses Öl ab: Gesamtrückstand 160 mg hellgelbes Öl (λ_{max} = 249 mμ in Äthanol, ε = 13200, = ca. 50 % 3-Methylen-$\Delta^{1,4}$-androstadienol-(17ß) (XX, R=OH)). Das Öl wurde in 20 ml Äthanol gelöst und die Lösung nach Zufügen von 1 ml konz. Salzsäure 1/2 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das nach dem üblichen Aufarbeiten erhaltene Reaktionsprodukt (150 mg) wurde in Benzin gelöst und an Aluminiumoxyd (Brockmann, Akt. III) chromatographiert. Dabei wurden mit Benzol/Aceton-(5:1) 65 mg Substanz (43 % d.Th.) eluiert, die in der Dünnschichtchromatographie einen einheitlichen Flecken gab (R_f = 0,5 in Benzol/5 % Aceton). Diese Fraktion wurde noch einmal über Aluminiumoxyd chromatographiert und die kristallisierten Fraktionen aus Methanol dreimal umgelöst: 1,4-Dimethyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-östratrienol-(17ß) (XXI, R=OH) mit Kristall-Methanol vom Schmp. 74° in seidig glänzenden, farblosen Kristallen, die an der Luft verwitterten. Die durch Trocknen im Hochvakuum bei 50° erhaltene Verbindung ohne Kristall-Methanol schmolz bei 64°.

4,756 mg Substanz: 14,67 mg CO_2; 4,18 mg H_2O;

$C_{20}H_{28}O$ (284,4) Ber. C 84,46 H 9,92
Gef. C 84,21 H 9,84

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} = 270 mμ; ε = 324.
IR-Spektrum (fest in KBr): s. Tab. 2.
Optische Drehung: 9,5 mg in 2 ml Äthanol
$\alpha_D^{23°}$ + 0,73°; $[\alpha]_D^{23°}$ + 153,7°.

Acetat: 58 mg 1,4-Dimethyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-östratrienol-(17ß) (XXI, R=OH) (farblose Kristalle vom Schmp. 61°) wurden in 4 ml Pyridin und 2 ml Essigsäureanhydrid gelöst und die Lösung eine Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 n Salzsäure zersetzt und ausgeäthert, die ätherische Lösung mit 1 n Salzsäure behandelt und neutral

gewaschen. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers wurde ein leicht gelb gefärbtes Öl erhalten, das nicht kristallisierte. Es wurde an Aluminiumoxyd (Brockmann) chromatographiert. Mit Benzol wurden Fraktionen eluiert, die nicht kristallisierende, farblose Öle darstellten. (Einheitlicher Fleck im Dünnschichtchromatogramm R_f = 0,79 Benzol); UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε) = 270 mμ (405), IR-Spektrum (in flüssiger Form); s. Tab. 2. Optische Drehung: 12,4 mg in 2 ml Äthanol $\alpha_D^{27^\circ}$ + 0,68°; $[\alpha]_D^{27^\circ}$ + 110°.

Dinitrobenzoat: Eine Lösung von 35 mg XXI (R=OH) in 2 ml Pyridin, der 200 mg 3,5-Dinitrobenzoylchlorid zugefügt worden waren, wurde 1/2 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Das rote Reaktionsgemisch wurde in 1 n Salzsäure gegossen und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mehrmals mit 2 n Salzsäure ausgeschüttelt, neutral gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wurde in wenig Benzol gelöst und an Aluminiumoxyd (Brockmann, Akt. III) chromatographiert. Die mit Benzol eluierten, farblosen Anteile ergaben nach Umlösen aus Chloroform-Methanol 38 mg 1,4-Dimethyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-östratrienol-(17ß)-3',5'-dinitrobenzoat; Schmp. nach dreimaligem Umkristallisieren 208°.

3,961 mg Substanz: 9,785 mg CO_2, 2,2 mg. H_2O;

$C_{27}H_{30}O_6N_2$ (478,5)	Ber.	C 67,76	H 6,32
	Gef.	C 67,43	H 6,22

UV-Spektrum (in Äthanol): Ansteigende Absorption zum kurzwelligen $\varepsilon_{(220\ m\mu)}$ = 34200.
IR-Spektrum (fest in KBr) s. Tab. 2, II.

3,17-Dimethyl-$\Delta^{1,4}$-androstadiendiol-(3 ,17ß) (Typ XIX)

Eine Lösung von 1 g $\Delta^{1,4}$-Androstadiendion-(3,17) (3,5 mMol) in abs. Äther wurde bei Zimmertemperatur unter Rühren zu einer ätherischen Methylmagnesiumjodid-Lösung (aus 500 mg Mg + 2,84 g CH_3J = 20 mMol, sechsfacher Überschuß) getropft. Nach einstündigem Erwärmen wurde das Reaktionsgemisch in Eis/Natriumbicarbonat-Lösung gegossen, ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Wasser neutralgewaschen, getrocknet und im

Rotationsverdampfer eingeengt. Aus der konzentrierten Lösung kristallisierten 180 mg einer farblosen Substanz (λ_{max} in Äthanol 248 und 254 mμ, ε = 2700 bzw. 2500) aus, die vorsichtig aus Cyclohexan umkristallisiert wurde. Nach zweimaligem Umkristallisieren änderte sich der Schmelzpunkt nicht mehr: 10 mg vom Schmp. 188°.

$C_{21}H_{32}O$ (316,5) Ber. C 79,68 H 10,19
Gef. C 80,10 H 11,30

UV-Spektrum (in Äthanol): keine Absorption oberhalb 220 mμ.
IR-Spektrum (fest in KBr): ν_{OH} 2,98 (kein $\nu_{C=O}$); ν_{γ} 13,13 μ (aber keine Bande bei 12,45 μ, die für die entsprechende aromatische Verbindung charakteristisch ist).

Diese Verbindung kann vor allem auf Grund ihrer Spektren nur 3,17-Dimethyl-$\Delta^{1,4}$-androstadienol-(3 ,17ß) sein, sie ist äußerst instabil und spaltet bereits bei Zimmertemperatur Wasser ab. Die Kristallisationsmutterlaugen lieferten bei Chromatographie an saurem Aluminiumoxyd (Woelm, sauer, Akt. I) eine Fraktion, die weitgehend das 3-Methylen-$\Delta^{1,4}$-androstadien-System enthalten muß (Typ XX)+).

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} = 248 mμ, ε = 21000.

Das von Kristallen befreite Reaktionsprodukt lieferte beim Erhitzen in Propanol oder bei der Behandlung mit Äthanol-Salzsäure oder Ameisensäure bei 20° und bei 100° Gemische verschiedener Verbindungen (Dünnschichtchromatographie), darunter auch solche vom 1,4-Dimethyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-östratrien-Typ (UV-Spektren, IR-Spektren γ-Schwingungen bei 12,45 μ). Eine einheitliche Verbindung ließ sich jedoch nicht isolieren.

+) Nach Modelluntersuchungen am 17α-Methyl-Δ^{5}-androstendiol-(3ß,17ß) erleidet die 17α-Methyl-17ß-hydroxy-Gruppierung unter diesen Bedingungen bereits auch Veränderungen.

II-3 $\Delta^{1,4,6}$-Androstatrienol-(17ß)-on-(3)-propionat (VIII, R=O.CO.CH_2.CH_3) (vgl.[26])

a) 2,6-Dibromtestosteron-propionat.

5,167 g (15 mMol) Testosteron-propionat wurden in 160 ml abs. Äther gelöst und die Lösung auf - 2° abgekühlt. Nach Zugabe von einigen Tropfen Bromwasserstoff in Eisessig wurden 4,875 g Brom (30 mMol) in 45 ml Eisessig unter Rühren zugetropft. Das Brom wurde dabei entfärbt und es entstand eine schwach gelb gefärbte Lösung. Nach 10 Min. wurde der Äther bei Zimmertemperatur im Vakuum abdestilliert und vom ausgefallenen farblosen 2,6-Dibrom-testosteron-propionat (4,638 g) abfiltriert. Der Rest des Äthers und ein Teil des Eisessigs wurden im Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur abdestilliert, wobei sich weitere 1,22 g Bromprodukt abschieden. Gesamtausbeute 5,86 g (77 % d.Th.). Der Schmp. der so isolierten Kristalle lag bei den meisten durchgeführten Ansätzen bei 169/170°. Nach Umlösen aus Chloroform/Äthanol sank der Schmelzpunkt jedoch und eine analysenreine Probe schmolz bei 159/160° (Zers.).
4,44 mg Substanz: 8,625 mg CO_2; 2,46 mg H_2O;

$C_{22}H_{30}O_3Br_2$ (502,31) Ber. C 52,60 H 6,02
Gef. C 53,00 H 6,00

UV-Spektrum (in Äthanol/Chloroform): λ_{max} = 249 mµ; ε = 13000. (UV-Spektrum vom 2,6-Dibrom-testosteron-acetat in Äthanol: λ_{max} = 250 mµ, ε = 12600[26]).

Die Substanz ist instabil und zersetzt sich beim Stehen an der Luft bald unter Braunfärbung.

b) $\Delta^{1,4,6}$-Androstatrienol-(17ß)-on-(3)-propionat (VIII, R=O.CO.CH_2.CH_3)

5,8 g (11,5 mMol) rohes 2,6-Dibrom-testosteronpropionat wurden mit 30 ml techn. Collidin (dest.) 1/2 Stde. zum Sieden erhitzt. Bei der Siedetemperatur begann die Abscheidung von Collidinhydrobromid. Dieses wurde nach Abkühlen abfiltriert und mit Äther gewaschen. Die Menge des isolierten Salzes entsprach 90 % Bromwasserstoff-Abspaltung. Das Filtrat wurde unter Rühren in eisgekühlte halbkonz. Salzsäure gegossen und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit 2 n Salzsäure behandelt und neutral gewaschen. Aus der getrockneten und eingeengten Lösung

kristallisierten 1 g gelbbraunes $\Delta^{1,4,6}$-Androstatrienol-(17ß)-on-(3)-propionat. Aus dem Filtrat wurden nach Chromatographie an Aluminiumoxyd (Brockmann, Akt. III) weitere 1,15 g erhalten. Gesamtausbeute: 2,15 g (55 % d.Th. Ausbeuten bei verschiedenen Ansätzen zwischen 50 - 62 %). Aus den Rückständen, die noch etwas Trienon enthalten, ist dieses nur sehr schwer zu isolieren. Eine analysenreine Probe wurde durch Umkristallisieren aus Aceton/n-Hexan erhalten und schmolz bei 130-132°;
4,265 mg Substanz: 12,185 mg CO_2; 3,11 mg H_2O;

$C_{22}H_{28}O_3$ (340,47) Ber. C 77,61 H 8,29
Gef. C 78,01 H 8,16

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε) 222 (10500), 260 (9700) und 296 mμ (13500).
Optische Drehung: 33,5 mg in 2 ml Äthanol $\alpha_D^{23°}$ - 0,158°; $[\alpha]_D^{23°}$ - 9,43°.

Literaturangaben für $\Delta^{1,4,6}$-Androstatrienol-(17ß)-on-(3)-acetat[26]: Schmp. 151°; $[\alpha]_D^{20°}$ - 11° (in Chloroform); UV-Spektrum in Äthanol: λ_{max} (ε) = 222 (15100), 256 (12300), 298 mμ (16700).

<u>1-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10),6}$-östratetraenol-(17ß)-acetat (XXIII, R'=H, R=OAc)</u>

600 mg $\Delta^{1,4,6}$-Androstatrienol-(17ß)-on-(3)-propionat (VIII, R=O.CO.CH_2.CH_3) wurden mit einem Überschuß von frisch dest. Aluminiumisopropylat in 40 ml abs. Isopropylalkohol in einer Destillationsapparatur zum Sieden erhitzt, so daß möglichst wenig Isopropylalkohol überdestillierte. Während der ersten halben Stde. ließ sich im Destillat Aceton nachweisen. Insgesamt wurde 6 Stdn. gekocht.

Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch unter Rühren in eine Lösung von 7 ml konz. Salzsäure in 40 ml Isopropylalkohol getropft und diese Lösung 1/2 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die mit Wasser verdünnte Lösung wurde ausgeäthert, die ätherische Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingeengt.

Das getrocknete Rohprodukt wurde in 6 ml Pyridin und 3 ml Essigsäureanhydrid 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Das nach analogem Aufarbeiten wie oben erhaltene Rohprodukt wurde an Aluminiumoxyd (Woelm, neutral, Akt. I) chromatographiert. Mit Benzin/Benzol-Gemischen wurden 335 mg (Ausbeute 60 %) farblose, zum Teil kristallisierte Fraktionen erhalten; nach Umkristallisieren aus Methanol XXIII (R'=H, R=OAc) in farblosen Blättchen vom Schmp. 115°;
3,914 mg Substanz: 11,66 mg CO_2; 2,94 mg H_2O;

$C_{21}H_{26}O_2$ (310,44) Ber. C 81,25 H 8,44
Gef. C 81,32 H 8,41

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε): 215 (24150), 221 (26500), 228 (19150) und 264 mμ (9770).
IR-Spektrum (fest in KBr) s. Tab. 2.
Optische Drehung: 12,5 mg in 2 ml Äthanol $\alpha_D^{25°}$ - 0,89°; $[\alpha]_D^{25}$ - 142°.
Dünnschichtchromatographie: R_f = 0,65 in Benzol.

1-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10),6}$-östratetraenol-(17ß) (XXIII,R'=H, R=OH)

150 mg 1-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10),6}$-östratetraenol-(17ß)-acetat wurden in 0,5 n methanolischer Kalilauge 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach Verdünnen des Reaktionsgemisches mit Wasser wurde ausgeäthert, die ätherische Lösung wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand war leicht gelb gefärbt, konnte aus Methanol nicht kristallin erhalten werden, zeigte aber im Dünnschichtchromatogramm einen einheitlichen Flecken (R_f = 0,35 in Benzol + 5% Aceton). Keine der Fraktionen einer Feinchromatographie an Aluminiumoxyd, die mit Benzol und 5 - 20 % Aceton eluiert wurden, kristallisierte. Die zusammengefaßten Fraktionen wurden im Hochvakuum destilliert. Auch danach trat keine Kristallisation ein. Nach zweimaliger Chromatographie an Aluminiumoxyd (Brockmann, Akt. III) wurden 5 Fraktionen mit insgesamt 50 mg farbloser, nicht kristallisierender Substanz erhalten, die einen einzigen einheitlichen Flecken im Dünnschichtchromatogramm gaben.
4,668 mg Substanz: 14,470 mg CO_2; 3,740 mg H_2O;

$C_{19}H_{24}O$ (268,4) Ber. C 85,03 H 9,01
Gef. C 84,62 H 8,97

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε): 215 (23800), 221 (25900), 228 (19500) und 264 mμ (8650)
IR-Spektrum (in flüssiger Form) s. Tab. 2
Optische Drehung: 11,5 mg in 2 ml Äthanol $\alpha_D^{25°}$ - 0,51°; $[\alpha]_D^{25°}$ - 89°.

1-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-östratrienol-(17ß)-acetat (XXV, R'=H, R=OAc)

250 mg 1-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10),6}$-östratetraenol-(17ß)-acetat wurden in methanolischer Lösung mit PdO hydriert: 100 mg des Katalysators wurden bis zur Sättigung vorhydriert und die (unter Erwärmen) gelöste Substanz zugegeben. Nach 45 Min. waren 19,3 ml Wasserstoff aufgenommen (Berechnet 19,5 ml). Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde im Rotationsverdampfer eingeengt, der Rückstand in Benzin gelöst und an Aluminiumoxyd (Woelm, I, neutral, Akt. I) chromatographiert. Die mit Benzol eluierten Fraktionen kristallisierten (200 mg = 80 % Ausbeute). Nach zweifachem Umlösen aus Methanol war der Schmp. 125°.
4,213 mg Substanz: 12,47 mg CO_2; 3,46 mg H_2O;

$C_{21}H_{28}O_2$ (312,4) Ber. C 80,73 H 9,03
Gef. C 80,78 H 9,19

UV- und IR-Spektrum s. Tab. 2
Optische Drehung: 9,4 mg in 2 ml Äthanol $\alpha_D^{25°}$ + 0,63°; $[\alpha]_D^{25°}$ + 134°.

1-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-östratrienol-(17ß) (XXV, R'=H, R=OH)

70 mg 1-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-östratrienol-(17ß)-acetat (XXV, R'=H, R=OAc) wurden in 15 ml 0,5 n methanolischer Kalilauge gelöst und unter N_2 35 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Obwohl auf Grund des Dünnschichtchromatogramms das Rohprodukt sehr sauber gewesen sein sollte, kristallisierte die Substanz auch aus Methanol nur sehr schlecht. Der Schmp. einer

umkristallisierten Probe (enthielt Kristall-Methanol) stieg nach Pulvern und Trocknen bei 45° im Vakuum über P_2O_5 von 64 auf 103° an. Insgesamt konnten nur 10 mg der sauberen Substanz XXV (R'=H, R=OH) erhalten werden.
5,392 mg Substanz: 16,675 mg CO_2; 4,610 mg H_2O;

$C_{19}H_{26}O$ (270,217) Ber. C 84,45 H 9,70
Gef. C 84,43 H 9,57

UV- und IR-Spektren s. Tab. 2
Optische Drehung: 9,3 mg in 2 ml Äthanol $\alpha_D^{25°}$ + 0,67°; $[\alpha]_D^{25°}$ + 144°.
Dünnschichtchromatographie: R_f = 0,49 in Benzol + 5 % Aceton.

<u>1-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10),6}$-östratetraenol-(17ß)-acetat (XXIII, R'=H, R=OAc) und $\Delta^{4,6}$-Androstadienol-(17ß)-on-(3)-acetat (XXIV, R'=H, R=OAc)</u>

In einer Lösung von 2 g $LiAlH_4$ in 100 ml abs. Äther wurde unter Rühren im Verlauf von 1/2 Stde. die Lösung von 2,15 g (6,3 mMol) $\Delta^{1,4,6}$-Androstatrienol-(17ß)-on-(3)-propionat (VIII, R=O.CO.CH_2.CH_3) in 100 ml abs. Äther getropft. Darauf wurde 1/2 Stde. unter Rückfluß erhitzt und nach Abkühlen das überschüssige $LiAlH_4$ mit Essigester zersetzt. Das mit Wasser verdünnte Reaktionsgemisch wurde ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat filtriert; ihr Rückstand wurde in 50 ml Äthanol gelöst mit 2 ml konz. Salzsäure 1/2 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschliessend wurde die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und ausgeäthert, die ätherische Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der ölig-kristalline Rückstand (2 g) wurde in 20 ml Pyridin gelöst mit 10 ml Essigsäureanhydrid 13 Stdn. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde wie oben aufgearbeitet. Das Rohprodukt (2,08 g) wurde in Benzin unter Zusatz von wenig Benzol gelöst und an Al_2O_3 (Brockmann, Akt. III) chromatographiert. Insgesamt wurden mit Benzin/Benzol, Benzol und Benzol/Aceton-Gemischen 1,8 g Substanz eluiert. Wie die Prüfung der Fraktionen mit der Dünnschichtchromatographie zeigte,

enthielten nur die ersten 3 mit Benzin/Benzol-(4:1) eluierten Fraktionen (723 mg) das gewünschte Tetraen XXIII (R'=H, R=OAc), als Hauptprodukt aber $\Delta^{4,6}$-Androstadienol-(17ß)-on-(3)-acetat (s.u.). Nach 4 Chromatographien an Al_2O_3 (Brockmann, Akt. III), bei denen jeweils alle Fraktionen, die das Tetraen enthielten, für die folgende Chromatographie zusammengefaßt wurden, konnten nur 25 mg einer kristallisierten, im Dünnschichtchromatogramm weitgehend einheitlichen Fraktion (R_f = 0,63 in Benzol) erhalten werden, die auf Grund ihres spektralen Verhaltens 1-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10),6}$-östratetraenol-(17ß)-acetat sein muß; Ausbeute 1,3 % d.Th., die vollständige Reinigung der Substanz gelang nicht.

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} = 262 mμ; ε = 6600.
IR-Spektrum (fest in KBr): ν_γ 12,55 μ.

Alle Fraktionen der Chromatographie des Rohproduktes enthielten 30–40 % (Dünnschichtchromatographie und Spektren) $\Delta^{4,6}$-Androstadienol-(17ß)-on-(3)-acetat; aus den kristallisierten Fraktionen der Chromatographie des Rohproduktes konnte es durch Umlösen aus Aceton in farblosen Nadeln vom Schmp. 142° erhalten werden;
4,77 mg Substanz: 13,38 mg CO_2; 3,61 mg H_2O;

$C_{21}H_{28}O_3$ (328,22) Ber. C 76,78 H 8,60
Gef. C 76,56 H 8,47

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} = 283 mμ (ε = 27000).

Literaturangaben für $\Delta^{4,6}$-Androstadienol-(17ß)-on-(3)-acetat[68]: Schmp. 142-144°, UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} = 283 mμ (ε = 26000).

1-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10),6}$-19-nor-cholestatetraen (XXIII, R'=H, R=C_8H_{17})

Nach dem für $\Delta^{1,4,6}$-Androstatrienol-(17ß)-on-(3)-propionat angegebenen Verfahren wurden 4,4 g rohes $\Delta^{1,4,6}$-Cholestatrienon-(3) (VIII, R=C_8H_{17}) mit 1 g $LiAlH_4$ in ätherischer Lösung reduziert und das Reaktionsprodukt (4 g) anschliessend mit 150 ml Äthanol und 1,5 ml konz. Salzsäure behandelt.

Das dunkel gefärbte, ölige Rohprodukt (3,4 g) wurde an Al_2O_3 (Woelm, neutral, Akt. III) chromatographiert. Die mit Benzin eluierten Fraktionen (747,5 mg = 22 % der Gesamtmenge) enthielten auf Grund ihres UV-Spektrums (Bande bei 267,5 mμ) das gewünschte Tetraen. Dagegen bestanden die mit Benzol und Aceton eluierten Fraktionen (λ_{max} = 287 mμ; in Äthanol; ε = 7000-15000) hauptsächlich aus $\Delta^{4,6}$-Cholestadienon-(3) (λ_{max} = 285 mμ in Äthanol, ε = 25000[68]). Auch durch zweimaliges Chromatographieren der jeweils reinsten Tetraen-Fraktionen konnte keine reine Substanz erhalten werden.

Gegenstromverteilung: 120 mg solcher unreinen Fraktionen wurden durch Gegenstromverteilung nach Craig über 23 Elemente verteilt. Oberphase 1,5 ml n Hexan; Unterphase 3 ml Nitromethan. Die Verteilungskurve zeigte nur ein Maximum bei Fraktion 21, die auf Grund des UV-Spektrums weitgehend 1-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10),6}$-19-nor-cholestatetraen (XXIII, R'=H, R=C_8H_{17}) sein sollte, doch nicht kristallisierte. Die dem UV-Spektrum nach reinste Fraktion der ganzen Aufarbeitung zeigte folgende UV-Daten:

UV-Spektrum (in Äthanol/Chloroform-(7:3)): λ_{max} 265 mμ, ε = 6300,

IR-Spektrum (in flüssiger Form) s. Tab. 2.

II-4 <u>1,3-Dimethyl-$\Delta^{1,3,5(10),6}$-östratetraenol-(17ß)-acetat (XXIII, R'=CH_3, R=OAc)</u>

Eine Lösung von 250 mg (0,73 mMol) $\Delta^{1,4,6}$-Androstatrienol-(17ß)-on-(3)-propionat (VIII, R=O.CO.CH_2CH_3) in 20 ml abs. Äther wurde unter Rühren bei Raumtemperatur in eine ätherische Lösung von Methylmagnesiumjodid (20 Äquivalente) getropft. Es wurde als wichtig gefunden, daß das "Trienon" in einen Überschuß des Grignard-Reagenzes tropft. Das Reaktionsgemisch wurde durch Gießen in Eis/Natriumbicarbonat-Lösung zersetzt. Nach Ausäthern dieses Gemisches und Eindampfen der neutral gewaschenen und getrockneten, ätherischen Lösung wurden 215 mg eines hellgelben Öles erhalten. Dieses wurde in 50 ml Äthanol gelöst und die Lösung nach Zufügen von 2,4 ml konz. Salzsäure 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde danach mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Der

nach Aufarbeiten erhaltene Rückstand (190 mg) wurde in Benzol gelöst und an Aluminiumoxyd (Brockmann, Akt. III) chromatographiert. Die Fraktionen der Chromatographie wurden durch Dünnschichtchromatographie auf ihre Zusammensetzung untersucht. Die mit Benzol/Aceton-(19:1) eluierten Fraktionen (75 mg = 40 % der Gesamtmenge) wurden vereinigt, sie enthielten außer dem gesuchten Tetraen XXIII ($R'=CH_3$, R=OH) (R_f-Wert = 0,5 in Benzol/5 % Aceton) noch als weiteres Reaktionsprodukt eine $\Delta^{4,6}$-Dienon-(3)-Verbindung (XXIV, $R'=CH_3$, R=OH). Dieses Gemisch ließ sich durch Chromatographie nicht weiter auftrennen.

Das Gemisch aus "Tetraen" und "Dienon" (75 mg) wurde in 3 ml Pyridin gelöst und mit 1,5 ml Essigsäureanhydrid 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Zersetzung des überschüssigen Anhydrids mit 2 n Salzsäure wurde ausgeäthert und die ätherische Lösung mit 2 n Salzsäure ausgeschüttelt, neutral gewaschen und getrocknet. Der Rückstand (79 mg) wurde in Benzin gelöst an Aluminiumoxyd (Brockmann, Akt. III) chromatographiert. Die mit Benzol eluierten Fraktionen (50 mg) kristallisierten und stellten ziemlich reines 1,3-Dimethyl-$\Delta^{1,3,5(10),6}$-östratetraenol-(17ß)-acetat (XXIII, $R'=CH_3$, R=OAc) dar (Ausbeute bezogen auf eingesetztes Trienon: 21 % d.Th.). Durch mehrfaches Umlösen aus Methanol wurde eine analysenreine Probe in farblosen, gelänzenden, flachen Nadeln vom Schmp. 142° erhalten;

3,314 mg Substanz: 9,925 mg CO_2; 2,59 mg H_2O;

$C_{22}H_{28}O_2$ (324,5) Ber. C 81,43 H 8,70
Gef. C 81,73 H 8,75

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε) (218) (30100), 223 (34450), (230) (27850) und 262 mμ (9300)
IR-Spektrum (fest in KBr) s. Tab. 2.
Optische Drehung: 9,7 mg in 2 ml Äthanol $\alpha_D^{25°}$ - 0,72°; $[\alpha]_D^{25°}$ - 148,5°.

1,3-Dimethyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-östratrienol-(17ß)-acetat (XXV, R'=CH_3, R=OAc)

30 mg 1,3-Dimethyl-$\Delta^{1,3,5(10),6}$-östratetraenol-(17ß)-acetat (XXIII, R'=CH_3, R=OAc) wurden in methanolischer Lösung mit PdO hydriert: 40 mg des Katalysators wurden bis zur Sättigung vorhydriert. Nach Zufügen der gelösten Substanz wurden 2,8 ml Wasserstoff aufgenommen (berechnet 2,81 ml), Der Katalysator wurde abfiltriert und die Lösung eingeengt; nach Umkristallisieren aus Methanol XXV (R'=CH_3, R=OAc) vom Schmp. 103°;

3,624 mg Substanz: 10,770 mg CO_2; 2,950 mg H_2O;

$C_{22}H_{30}O_2$ (326,46) Ber. C 81,11 H 9,11
Gef. C 80,94 H 9,26

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε) = 271 (332) und 279 mμ (267).

IR-Spektrum (fest in KBr) s. Tab. 2.

Optische Drehung: 4,3 mg in 2 ml Äthanol $\alpha_D^{26°}$ + 0,294°; $[\alpha]_D^{26°}$ + 137°.

1,3-Dimethyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-östratrienol-(17ß)-dinitrobenzoat

76 mg roher Acetatfraktionen verschiedener Ansätze wurden in 10 ml 0,5 n methanolischer Kalilauge gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser wurde die Lösung ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst an Aluminiumoxyd (Brockmann, Akt. III) chromatographiert. Die Prüfung der Fraktionen durch Dünnschichtchromatographie zeigte, daß in den mit Benzol/Aceton-4:1 eluierten Fraktionen (55 mg) die gesuchte Verbindung XXV (R'=CH_3, R=OH) in nicht reiner Form vorlag (R_f = 0,5 in Benzol/5 % Aceton). Da eine Kristallisation nicht erreicht werden kannte, wurde das Produkt wie beim 1,4-Dimethyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-östratrienol-(17ß) mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid umgesetzt (II-2).

Bei der Chromatographie des in Benzol gelösten Reaktionsproduktes wurden durch Eluieren mit Benzol kristallisierende

Fraktionen (46 mg = 50 % d.Th.) erhalten. Nach fünffachem Umlösen aus Chloroform/Methanol zeigte das gelbliche 1,3-Dimethyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-östratrienol-(17ß)-dinitrobenzoat (11 mg) einen Schmp. von 224°.

3,807 mg Substanz: 9,41 mg CO_2; 2,19 mg H_2O;

$C_{27}H_{30}O_6N_2$ (478,5) Ber. C 67,76 H 6,32
Gef. C 67,46 H 6,44

UV-Spektrum (in Äthanol): Ansteigende Absorption zum kurzwelligen $\varepsilon_{(220\ m\mu)} = 34400$.
Mischschmp. mit 1,4-Dimethyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-östratrienol-(17ß)-dinitrobenzoat: 182°.

III-1 Chloranil-Dehydrierung von 4-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestatrien

4,08 g 4-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestatrien (I) (11,15 mMol) wurden in 140 ml p-Xylol (dest.) gelöst (Konz. 0,08). Zu dieser Lösung wurden 21 g Chloranil (Molverhältnis 1:7,65) gegeben. Das Gemisch wurde auf einem Infrarotbad unter Lichtausschluß zum Sieden erhitzt.

Nach 1, 7 und 24 Stdn. wurde jeweils eine Probe (0,5 ml) aus dem siedenden Gemisch entnommen und nach Aufarbeiten das UV-Spektrum gemessen.

Aufarbeitung der Proben: Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in Benzin (Sdp. 60-70°) 4 mal unter Rückfluß ausgekocht, die filtrierten und vereinigten Lösungen am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde in wenig Cyclohexan gelöst und an Aluminiumoxyd (nach Brockmann, Akt. III) chromatographiert. Zuerst wurde mit Cyclohexan, dann mit Benzol eluiert, bis eine gelbe bis rotorange gefärbte Bande von der Säule gewaschen war. Die Benzol-Fraktion wurde wieder eingeengt und der Rückstand in genau 10 ml Äthanol gelöst. Von dieser Lösung wurden 0,2 ml entnommen und in einem Meßkölbchen auf 10 ml mit Äthanol aufgefüllt. Von dieser Lösung wurde das UV-Spektrum gemessen.

Das Spektrum der ersten Probe (nach 1 Stde.) zeigte Banden vom Cyclopentadieno-phenanthrentyp nur angedeutet. Es waren jedoch keine Banden enthalten, die auf teilweise dehydrierte Zwischenprodukte hinweisen würden.

Das Spektrum der zweiten Probe (nach 7 Stdn.) ist bis in die Feinstruktur vom Cyclopentadieno-phenanthrentyp. Der Gehalt wurde auf Grund der Intensität der Bande bei 310 mμ bestimmt. λ_{max} 310 mμ; ε = 4150. Das entspricht einem Gehalt von 24 %. Das Spektrum der dritten Probe (nach 24 Stdn.) unterschied sich von dem vorhergehenden nur durch eine Intensitätserhöhung aller Banden. λ_{max} 310 mμ; ε = 7080; = 41 %.

In einem anderen Ansatz wurden Proben bis 86 Stdn. nach Reaktionsbeginn entnommen. Eine Intensitätszunahme wurde nach länger als 20-stündiger Reaktionsdauer nicht mehr beobachtet.

3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-Δ^{1}-1:2-cyclopentadieno-phenanthren (II)

Nach 24 Stdn. wurde die Reaktion unterbrochen, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand 4 mal mit Benzin unter Sieden am Rückfluß ausgekocht, die Lösung dekantiert, filtriert und die vereinigten Filtrate nach Abkühlen noch einmal filtriert. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand in Cyclohexan gelöst und an Aluminiumoxyd (nach Brockmann, Akt. III) chromatographiert. Mit Cyclohexan/10 % Benzol wurden 20 10-ml-Fraktionen eluiert, von denen 17 kristallisierten. Durch Umlösen aus Tetrachlorkohlenstoff/Äthanol wurden daraus 1,24 g farblose Nadeln erhalten.

Weiteren Kohlenwasserstoff enthielten aber auch noch die folgenden 10 mit Chloroform eluierten Fraktionen. Der Rückstand dieser Fraktionen wurde noch einmal an Aluminiumoxyd (Woelm, Akt. I) chromatographiert und ergab 180 mg farbloser Nadeln.

Nach der Dünnschichtchromatographie enthielt auch der mit Benzin eluierte Rückstand des Reaktionsgemisches noch von dem Kohlenwasserstoff. Er wurde mehrmals mit Cyclohexan ausge-

kocht. Die dabei erhaltenen Lösungen wurden eingeengt und der Rückstand an Aluminiumoxyd (Brockmann, Akt. III) chromatographiert. Die ersten Fraktionen ergaben 180 mg gelber kristalliner Substanz, nach Umlösen 80 mg farbloser Nadeln. Gesamtausbeute an II 1,5 g (37,7 % d.Th.), Schmp. der analysenreinen Substanz (farblose Kristalle) 152°.
4,558 mg Substanz: 15,190 mg CO_2; 3,620 mg H_2O;

$C_{27}H_{32}$ (356,55) Ber. C 90,95 H 9,05
Gef. C 90,96 H 8,89

UV-Spektrum (in Äthanol) (s. Abb. 10): λ_{max} (ε): 224 (56600); 237 (27100); 244 (36000); 272,5 (39100); (280) (29000); 298 (11900); 310 (17200); 323 (17100); 347 (1010) und 364 mμ (620);
IR-Spektrum (fest in KBr) s. Abb. 11
Optische Drehung: 9,7 mg in 2 ml Chloroform: $\alpha_D^{23°}$ - 0,28°; $[\alpha]_D^{23°}$ - 57,8°.
Dünnschichtchromatographie: R_f = 0,7 in Benzin.

III-2 3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (III)

100 mg $\Delta^{1'}$-3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-1:2-cyclopentadieno-phenanthren (II) in 45 ml Äthanol wurden mit 50 mg vorhydriertem PdO hydriert. Nach dem Verbrauch der berechneten Menge (7 ml) nahm die Wasserstoff-Aufnahme stark ab. Insgesamt wurden 8,9 ml Wasserstoff aufgenommen. Aus der filtrierten und auf 10 ml eingeengten Lösung kristallisierten 56 mg III in farblosen Nadeln aus. Aus der Mutterlauge wurden weitere 10 mg isoliert (Ausbeute 66 %). Nach Umlösen aus Tetrachlorkohlenstoff/Äthanol schmolz die analysenreine Probe bei 140°.
4,354 mg Substanz: 14,335 mg CO_2; 3,650 mg H_2O; 0,021 mg Rest.

$C_{27}H_{34}$ (358,57) Ber. C 90,44 H 9,56
Gef. C 90,33 H 9,43

UV-Spektrum (in Äthanol) (s. Abb. 10): λ_{max} (ε): 216 (37600); 255 (50700); 263 (61800); 283,5 (13500); 294 (12550); 306 (16750); 322 (570); 337,5 (645) und 354 mμ (485).

IR-Spektrum (fest in KBr) s. Abb. 12.

Optische Drehung: 9,5 mg in 2 ml Chloroform: $\alpha_D^{23^\circ}$ - 0,056°; $[\alpha]_D^{23^\circ}$ - 11,8°.

Dünnschichtchromatographie: kein Unterschied zwischen dem Ausgangsmaterial und dem Hydrierungsprodukt (R_f in Benzin Sdp. 40-60° ! = 0,6).

3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-9,10-dihydro-1:2-cyclopenteno-phenanthren (s. Fußnote S. 28).

Im Dünnschichtchromatogramm der Mutterlauge (s.o.) ließ sich noch eine weitere Verbindung erkennen, die durch präparative Dünnschichtchromatographie abgetrennt werden konnte: nach Umlösen aus Äthanol 3 mg einer farblosen Verbindung vom Schmp. 91,5°, die auf Grund des UV-Spektrums das 9,10-Dihydro-Produkt von 3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren sein muß.

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε): 215 (47000) und 275 mμ (23000).

III-3 Selen-Dehydrierung von 3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (III)

3',8-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (IV) und Methyl-isobutyl-naphthofluoren (V)

1240 mg 3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren (II) wurden wie vorstehend beschrieben in Äthanol mit PdO hydriert. Die Reaktion wurde aber nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoffs unterbrochen. Insgesamt wurden 1140 mg farbloses kristallines Produkt erhalten (Ausbeute 92%).

1066 mg 3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (III) wurden mit 700 mg amorphem Selen vermischt und 8 Stdn. auf 335° (Badtemperatur) erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mehrfach mit Benzol ausgekocht und die dunkel gefärbte, benzolische Lösung über Aluminiumoxyd filtriert. Das gelbe Eluat wurde eingeengt, der Rückstand unter Erwärmen in Benzin gelöst und an Aluminiumoxyd (Woelm, neutral, Akt. I) chromatographiert. Mit Benzin und Cyclohexan konnte keine Substanz eluiert werden; mit Cyclohexan und steigendem Zusatz von Benzol (10-90 %) wurden 76 10-ml-Fraktionen erhalten.

I	Fraktion 1 - 10	238 mg	farbl.krist.	n.DSC einheitlich
II	Fraktion 11 - 18	113 mg	farbl.krist.	n.DSC Gemisch I+III
III	Fraktion 19 - 27	190 mg	farbl.krist.	n.DSC einheitlich
IV	Fraktion 28 - 41	70 mg	gelb krist.	n.DSC Gemisch
V	Fraktion 42 - 56	40 mg	gelb krist.	n.DSC einheitlich
V-I	Fraktion 57 - 76	60 mg	rot, ölig	n.DSC Gemisch

DSC = Dünnschichtchromatographie

Zu I:
Aus einem Teil der Fraktionen 1 - 10 wurden nach mehrfachem Umlösen aus Tetrachlorkohlenstoff/Äthanol 6 mg Ausgangsmaterial III vom Schmp. 140° erhalten (Mischschmp., UV-, IR-Spektrum).

Zu III:
Aus einem Teil der Fraktionen 19 - 27 wurden nach mehrfachem Umlösen aus Äthanol 12 mg 3',8-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (IV) vom Schmp. 130° erhalten. Der Mischschmp. mit synthetisch dargestelltem 3',8-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (s.S. 11) zeigte keine Depression (130°), die UV- und IR-Spektren und das Verhalten im Dünnschichtchromatogramm (R_f = 0,45 in Benzin) waren gleich.

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε): 216 (38400); 255 (52600); 262,5 (63000); 283 (15250); 293 (14500); 306 (18600); 322,5 (590); 338 (690) und 354 mμ (540).

IR-Spektrum (fest in KBr): vgl. Abb. 3.

Zu II:
Die Fraktionen 11 - 18 (113 mg) wurden einer Gegenstromverteilung nach Craig[66] unterworfen (23 Verteilungsschritte, Unterphase 4 ml Nitromethan, Oberphase 2 ml Hexan).

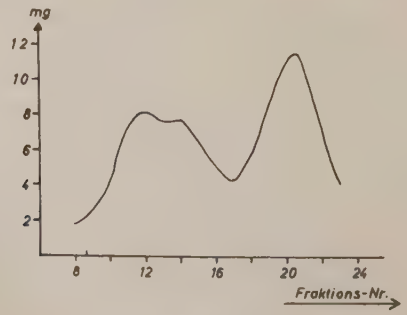


Abb. 28

Die Fraktionen 18 - 23 der Gegenstromverteilung bestanden nach Schmp. (140°) und Dünnschichtchromatogramm aus Ausgangsmaterial.

Nach der Verteilungskurve stellten die Fraktionen 10 -16 ein Gemisch zweier Substanzen dar. Die Fraktionen 10,11 und 15,16 wurden deshalb getrennt untersucht.

Fraktion 10,11: Schmp. nach Umlösen aus Äthanol 128,5°. Optische Drehung: 8 mg in 2 ml Äthanol: $\alpha_D^{24°}$ - 0,028°; $[\alpha]_D^{24°}$ - 7°.

Fraktion 15,16: Schmp. nach Umlösen aus Äthanol 128°. Optische Drehung: 10,8 mg in 2 ml Äthanol: $\alpha_D^{24°}$ + 0,027°; $[\alpha]_D^{24°}$ + 5°.

Der Mischschmp. der beiden Kristallisate zeigte keine Depression. Die R_f-Werte im Dünnschichtchromatogramm waren gleich. Dagegen zeigten die Fraktionen 19 - 21 der Chromatographie nach Umlösen aus Äthanol bei gleichem Schmp. (129°) keine optische Drehung.

Zu V.
Aus den Fraktionen 42 - 56 (40 mg) wurden nach mehrfachem Umlösen aus Benzol/Äthanol 12 mg der Naphtho-(1',2':2,1)-fluoren-Verbindung V vom Schmp. 251° erhalten. Mischschmp. mit einem Präparat, das bei der Selendehydrierung von 4-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestatrien erhalten worden war (s.S. 13), zeigte keine Depression. Die UV- und IR-Spektren und das Verhalten im Dünnschichtchromatogramm (R_f = 0,68 in Benzol m.K.) waren gleich.

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε): 221 (34000); (232) (24000); (240) (23000); 277,5 (59500); 287,5 (62000); 304 (42000); (310) (35000); 319 (27600); 335 (1200); 343 (640); 352 (1360) und 368 mμ (1160).
IR-Spektrum (fest in KBr): vgl. Abb. 5.

Zu VI:
Die Fraktionen 57 - 76 sowie weitere, danach eluierte, stark gefärbte, ölige Fraktionen enthielten auf Grund der Dünnschichtchromatogramme Anteile des Naphthofluoren-Derivates neben anderen, nicht weiter untersuchten Produkten.

III-4 1-(Hydroxymethyl)-2-(1'-methyl-1'-isooctyl-2'-hydroxy-äthyl)-phenanthren (VI)

Durch eine Lösung von 180 mg (0,52 mMol) 3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren (II) in Hexan wurde bei Raumtemperatur ein Sauerstoff-Strom mit bekanntem Ozon-Gehalt geleitet, bis 25 mg (0,52 mMol) Ozon aufgenommen waren. Anschließend wurde die Lösung in eine ätherische Lithiumaluminiumhydrid-Suspension getropft und die Mischung 30 Min. zum Sieden erhitzt. Überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid wurde darauf mit Essigester zersetzt. Nach Ansäuern mit verd. Salzsäure wurde mit Benzol ausgeschüttelt. Die neutral gewaschene und getrocknete benzolische Lösung wurde auf 15 ml eingeengt und noch einmal in eine ätherische Lithiumaluminiumhydrid-Suspension getropft. Nach halbstdg. Erhitzen wurde wie oben aufgearbeitet und der Rückstand (192 mg) an Aluminiumoxyd (Brockmann, Akt. III) chromatographiert. Dabei wurden eluiert: mit Benzol 19,4 mg (10 %) Ausgangsmaterial (krist.); mit Chloroform 2,2 mg (1 %) farblose Kristalle; mit Chloroform/Äthanol 165,8 mg (86 %) gelbes Öl.

Die mit Chloroform eluierten, farblosen Kristalle waren im Dünnschichtchromatogramm einheitlich (gelb, R_f = 0,28 in Chloroform). Die Konstitution dieser Verbindung ist ungeklärt.

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε f. MG 388): 219 (32500); 238,5 (34400); 249,5 (38300); 281 (17120); 310 (8600); (316) (8500); 348,5 (3360) und 365 mμ (3665).

IR-Spektrum (fest in KBr): $\nu_{C=O}$ = 5,8 μ; ν_{C-O} = 9,13 μ; ν_{γ} = 11,9 μ; 12,72 μ; 13,21 μ; 13,8 μ.

Das gelbe Öl stellte auf Grund des Dünnschichtchromatogrammes ein Gemisch dar, das durch Umlösen aus Aceton/Cyclohexan (es

wurden meist flockige Niederschläge erhalten) nur teilweise gereinigt werden konnte. Schließlich wurden 24 mg farbloser Kristalle erhalten, die auf Grund eines Dünnschichtchromatogrammes noch 2 Komponenten als Verunreinigung enthielten. Nach einer präparativen Dünnschichtchromatographie wurden 5 mg farbloser Kristalle vom Schmp. 183° erhalten, die im Dünnschichtchromatogramm einen einheitlichen Flecken ergaben (rot, R_f = 0,71 in Chloroform/10 % Methanol) UV- und IR-Spektren sprechen für VI.

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε): 216 (35100); (227) (17300); 254 (49600); 262 (62700); 283 (14420); 293 (12550); 305 (15550); 322 (616); (330) (428); 338 (835); (346) (376) und 354 mμ (842).
IR-Spektrum (fest in KBr): ν_{O-H} = 3,0 μ; ν_{C-O} = 9,85 μ. ν_{γ} = 12,26 μ; 12,65 μ; 13,02 μ.

1-[2'-Hydroxy-äthyl]-2-[1'-hydroxy-äthyl]-phenanthren (VIII)

Durch eine Lösung von 100 mg (0,44 mMol) Methyl-$\Delta^{2'}$-3'-1:2-cyclopentadieno-phenanthren (VII) in n-Hexan wurde bei 20° ein O_2-Strom mit bekanntem Ozon-Gehalt geleitet, bis 21 mg (0,44 mMol) O_3 aufgenommen waren. Anschließend wurde in eine ätherische Lithiumaluminiumhydrid-Suspension getropft und 1/2 Stde. zum Sieden erhitzt. Danach wurde mit verd. Salzsäure zersetzt und mit Benzol ausgeschüttelt. Die neutral gewaschene und auf 15 ccm eingeengte benzolische Lösung wurde noch einmal zu einer ätherischen Lithiumaluminiumhydrid-Suspension getropft. Nach 1/2-stdg. Erhitzen wurde wie oben aufgearbeitet und in Benzin/Benzol an Aluminiumoxyd (Brockmann, Akt. III) chromatographiert. Nach Elution mit Benzol und Aceton ergab die Äthanol-Fraktion 45,5 mg (40 % d.Th.) kristallines VIII, das nach mehrfachem Umlösen farblose Tafeln vom Schmp. 153° bildete.
4,851 mg Substanz: 14,453 mg CO_2; 3,04 mg H_2O;

$C_{18}H_{18}O_2$	(266,3)	Ber.	C 81,10	H 6,80
		Gef.	C 81,20	H 7,02

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε) 215 (34700); (223) (20600); (251) (53500); 257,5 (68700); 278 (15400); 287 (11400); 299 (13800); 318 (268); 334 (296); 350 (200);
IR-Spektrum (fest in KBr): ν_{O-H} = 3,07 μ; ν_{C-O} = 9,37, 976 μ; ν_{γ}=12,20 und 13,19 μ.

III-5 3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-1',2'-dihydroxy-1:2-cyclopenteno-phenanthren (IX) und Diacetat (X)

200 mg 3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren (II) wurden in 20 ml abs. Benzol gelöst und mit einer Lösung von 143 mg Osmiumtetroxyd und 0,3 ml Pyridin in 10 ml abs. Äther versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur stehen gelassen. Abscheiden eines Osmiumsäure-Pyridin-Adduktes[69] konnte nicht beobachtet werden.

Nach 12 Tagen wurde das Gemisch in eine siedende Suspension von 500 mg Lithiumaluminiumhydrid in abs. Äther getropft und 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Danach wurde überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid mit Essigester zersetzt und Wasser zugefügt. Der beim Ansäuern mit verd. Salzsäure entstehende Niederschlag wurde abfiltriert, das Filtrat ausgeäthert, die ätherische Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde an Aluminiumoxyd (Brockmann, Akt. III) chromatographiert. Mit Äthanol wurden mehrere, farblose, nicht kristallisierende Fraktionen eluiert, die im Dünnschichtchromatogramm einen einheitlichen Flecken zeigten (120 mg = 55 % Ausbeute).

Ein Teil des farblosen Öles wurde noch einmal an Aluminiumoxyd chromatographiert. Eine der mit Äthanol eluierten Fraktionen kristallisierte nach langem Stehen. Durch Umlösen aus Methanol konnten nur wenig farblose Kristalle vom Schmp. 87° erhalten werden, die nach dem Dünnschichtchromatogramm rein waren. Die Menge reichte für eine Analyse nicht mehr.

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε): 216 (33500); (229) (17000); 253 (52300); 261 (63600); 282 (14500); 292,5 (13400); 305 (16800); (320) (570); 336 (545) und 352 mμ (265).
IR-Spektrum (fest in KBr): ν_{O-H} = 2,96μ; ν_{C-O} = 9,4 μ.
Dünnschichtchromatographie: R_f = 0,62 in Chloroform/ 5 % Methanol m.K.

Diacetat (X)

Ein anderer Teil des Oxydationsproduktes (58,7 mg) wurde zusammen mit 3 ml Pyridin und 1,5 ml Essigsäureanhydrid 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Die Lösung wurde darauf mit Wasser versetzt, angesäuert, ausgeäthert; die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure behandelt, neutral gewaschen, getrocknet und eingeengt.

Der Rückstand (70 mg) wurde an Aluminiumoxyd (Brockmann, Akt. III) chromatographiert. Mit Chloroform wurde in mehreren Fraktionen ein farbloses Öl (60 mg = 85 % Ausbeute) eluiert, das nach dem Dünnschichtchromatogramm einheitlich war, aber nicht zum Kristallisieren gebracht werden konnte. 30 mg davon wurden noch einmal über Aluminiumoxyd filtriert und als Öl zur Analyse geschickt.
3,264 mg Substanz: 9,355 mg CO_2; 2,290 mg H_2O; 0,01 mg Rest.

$C_{31}H_{38}O_4$ (474,645) Ber. C 78,44 H 8,07
Gef. C 78,46 H 7,88

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε): 216 (38000); (221) (25200); 253 (54200); 261 (62600); 282,5 (15900); 293 (14850); 305,5 (18000); (320) (870); 336 (850) und 352 mμ (670).
IR-Spektrum: $\nu_{C=O}$ = 5,76 μ; ν_{C-O} = 8,1μ; 9,5μ; ν_{γ} = 12,17 μ; 12,55 μ; 13,1 μ.
Optische Drehung: 15,1 mg in 2 ml Äthanol:
$\alpha_D^{23°}$ + 0,22°; $[\alpha]_D^{23°}$ + 29°.
Dünnschichtchromatographie: R_f = 0,6 in Chloroform m.K.

2,5,4'-Trimethyl-diphenylmethan (Schema 4, Formel 5)

Bei einem anderen Chloranil-Dehydrierungsansatz von 4 g 4-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestatrien in p-Xylol wurden beim Chromatographieren des Rohproduktes an Aluminiumoxyd (Brockmann, Akt. III) mit Benzin 2,5 g eines farblosen Öles erhalten, das im Vakuum (10^{-1}mm) bei 70-80° destillierte. UV-Spektrum (Abb. 20) und IR-Spektrum (Abb. 22) davon sind identisch mit synthetischem 2,5,4'-Trimethyl-diphenylmethan (IR-Spektrum Abb. 23). Das synthetisch dargestellte Vergleichspräparat wie auch synthetisches α,ß-Di-(p-tolyl)-äthan (IR-Spektrum Abb. 24) wurden von H. Dannenberg zur Verfügung gestellt.

Trinitrobenzolat von 3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (s. III-2)

36 mg 3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (III) wurden in wenig heißem Äthanol gelöst und mit 21,5 mg Trinitrobenzol in Äthanol versetzt. Das nach Abkühlen auskristallisierte Trinitrobenzolat schmolz nach viermaligem Umlösen aus Äthanol bei 138°.

3,975 mg Substanz: 0,259 ml N_2 25/738

$C_{27}H_{34}C_6H_3O_6N_3$ (571,78) Ber. N 7,35
Gef. N 7,25.

IV-1 Darstellung von 17-Methyl-17-äthyl-$\Delta^{5,13}$-18-nor-androstadienol-(3ß) (III)

a) mit Isolierung der Nebenprodukte

Zu einer Grignard-Lösung aus 1160 mg Magnesium (48 mMol) und 5,22 g Äthylbromid (48 mMol) wurde eine Lösung von 4 g Dehydro-epi-androsteron-acetat (I) (12 mMol) in abs. Äther getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Stdn. bei schwachem Sieden gerührt. Darauf wurde das Reaktionsprodukt mit Eis und verd. Essigsäure zersetzt. Die ätherische Schicht wurde abgetrennt. Die wässrige Schicht wurde filtriert, der Rückstand mit verd. Salzsäure, Wasser und Äther gewaschen. Die wässrige Lösung wurde zweimal ausgeäthert, die vereinigten, ätheri-

schen Lösungen mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung behandelt, neutral gewaschen und eingeengt. Gesamtrückstand 4 g.

Das Rohprodukt enthielt nach dem Dünnschichtchromatogramm drei Substanzen: R_f = 0,26; 0,37; 0,52 in Chloroform/3 % Methanol m.K.

150 mg des Rohproduktes wurden in 10 ml Äthanol gelöst und nach Versetzen mit 1 ml konz. Schwefelsäure 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, die wässrige Lösung ausgeäthert, die ätherische Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Vergleich der Dünnschichtchromatogramme des Ausgangsmaterials und des Reaktionsproduktes zeigte, daß sich bei der Reaktion eine der drei Substanzen (R_f = 0,37) umgewandelt hatte in eine Substanz mit dem R_f-Wert = 0,62.

Darauf wurde das restliche Rohprodukt unter Erwärmen in 50 ml Essigsäureanhydrid gelöst und mit 0,58 ml konz. Schwefelsäure in 4 ml Essigsäureanhydrid unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser versetzt. Die Lösung färbte sich dabei dunkelviolett. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stdn. bei Raumtemperatur stehen gelassen und dann unter Kühlen in Natriumhydrogencarbonat-Lösung getropft. Die schwach alkalische Lösung wurde ausgeäthert, die ätherische Lösung neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. In dem öligen Rückstand waren nach dem IR-Spektrum alle Hydroxylgruppen verestert.

Die gesamte Menge wurde deshalb 1 Stde. mit 0,5 n methanolischer Kaliumhydroxyd-Lösung zum Sieden erhitzt. Die mit Wasser verdünnte Lösung wurde ausgeäthert, die ätherische Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand, 1,9 g eines gelben Öles wurde an Aluminiumoxyd (Brockmann, Akt. III) chromatographiert. Mit Chloroform/2 % Methanol wurden 70 5-ml-Fraktionen eluiert. Nach den Dünnschichtchromatogrammen enthielten die ersten 50 Fraktionen Gemische und nur die Fraktionen 51 - 70 eine einheitliche

Verbindung (60 mg) (Δ^5-Androstendiol-(3ß,17ß), s.u.). Die Hauptmenge wurde deshalb an Kieselgel chromatographiert. Mit Chloroform/3 % Methanol wurden 25 Fraktionen eluiert.

Die Fraktionen 4 - 6 (216 mg) waren nach dem Dünnschichtchromatogramm einheitlich (R_f 0,62) und kristallisierten. Durch Umlösen aus Benzin wurde daraus 17-Methyl-17-äthyl-$\Delta^{5,13}$-18-nor-androstadienol-(3ß) (III) vom Schmp. 135/136° erhalten.

4,328 mg Substanz: 13,390 mg CO_2; 4,120 mg H_2O;

$C_{21}H_{32}O$ (300,478) Ber. C 83,94 H 10,73
Gef. C 84,45 H 10,65

UV-Spektrum (in Cyclohexan unter Stickstoff): λ_{max} = 202,5 mμ; ε = 10640.
IR-Spektrum (fest in KBr): ν_{O-H} = 3,13μ; ν_{C-O} = 9,4 μ.
Optische Drehung: 5,6 mg in 1 ml Äthanol:
$\alpha_D^{23°}$ - 1,1°; $[\alpha]_D^{23°}$ - 197°.
Dünnschichtchromatographie: R_f = 0,6 in Chloroform/3 % Methanol m.K.

Während die Fraktionen 7 - 15 (780 mg) ein Gemisch aller drei Substanzen (R_f 0,26; 0,52 bzw. 0,62) darstellten, enthielt Fraktion 16 (43 mg) nur diejenigen mit den R_f-Werten 0,26 und 0,52. Durch präparative Dünnschichtchromatographie wurde diejenige mit dem R_f-Wert 0,52 rein erhalten. Ihr IR-Spektrum ist identisch mit dem von reinem Dehydro-epi-androsteron (verseiftes Ausgangsmaterial).

Die Fraktionen 17 - 24 (260 mg) enthielten nach dem Dünnschichtchromatogramm weitgehend die Substanz vom R_f-Wert 0,26 und kristallisierten. Nach mehrfachem Umlösen aus Aceton/Benzin wurde Δ^5-Androstendiol-(3ß,17ß) in farblosen Nadeln vom Schmp. 180,5° erhalten (Mischschmp. und Vergleich der IR-Spektren mit einem Vergleichspräparat vom Schmp. 176°, s.a.[46]).

4,111 mg Substanz: 11,840 mg CO_2; 3,820 mg H_2O;

$C_{19}H_{30}O_2$ (290,45): Ber. C 78,57 H 10,41
Gef. C 78,62 H 10,40

UV-Spektrum (in Cyclohexan unter Stickstoff):
λ_{max} = 198 mμ; ε = 6930.
IR-Spektrum (fest in KBr): ν_{O-H} = 2,95 μ, 3,12 μ;
ν_{C-O} = 9,52 μ.
Dünnschichtchromatographie: R_f = 0,26 in Chloroform/ 3 % Methanol m.K.

b) ohne Isolierung der Nebenprodukte

Zu einer Grignard-Lösung aus 1,45 g Magnesium (60 mMol) und 4,5 ml Äthylbromid wurden 4 g (12 mMol) Dehydro-epi-androsteron-acetat (I) in 100 ml abs. Äther getropft und die Lösung 6 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde darauf mit Eis und Essigsäure zersetzt, die ätherische Schicht abgetrennt und die wässrige Schicht mehrmals ausgeäthert. Die vereinigten, ätherischen Lösungen wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung geschüttelt, neutral gewaschen und getrocknet. Der nach Abdestillieren des Äthers erhaltene Rückstand wurde aus Aceton/Benzin umkristallisiert. Das so isolierte Rohprodukt (1,36 g) wurde in 30 ml Äthanol gelöst und nach Zufügen von 3 ml konz. Schwefelsäure 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, ausgeäthert, die ätherische Lösung neutral gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand (1,04 g) zur Abtrennung von Dehydro-epi-androsteron in 30 ml Äthanol gelöst und nach Zufügen von 2 g Girard's Reagenz T[70] und 30 ml Eisessig 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde in Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen, die schwach alkalische Lösung ausgeäthert, die ätherische Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingeengt.

Der Rückstand (764 mg) wurde mit 100 ml Benzin zum Sieden erhitzt, die Lösung nach Abkühlen filtriert und auf ein kleines Volumen eingeengt. Nach Animpfen kristallisierte daraus

17-Methyl-17-äthyl-$\Delta^{5,13}$-18-nor-androstadien-ol-(3ß) aus; durch wiederholtes Auskochen mit Benzin wurden insgesamt 370 mg der Verbindung erhalten.

IV-2 Chloranil-Dehydrierung von 17-Methyl-17-äthyl-$\Delta^{5,13}$-androstadienol-(3ß)

530 mg 17-Methyl-17-äthyl-$\Delta^{5,13}$-18-nor-androstadienol-(3ß) (III) wurden mit 4,3 g Chloranil (Molverhältnis 1:8,5) in 26 ml Anisol 24 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das Anisol wurde danach am Rotationsverdampfer im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mehrmals mit Cyclohexan ausgekocht, die vereinigten Lösungen filtriert, eingeengt und an Aluminiumoxyd (Brockmann, Akt. III) chromatographiert. Mit Benzol wurden 2 Fraktionen eluiert:
1) 205 mg farblos, kristallin; 2) 105 mg violett, kristallin.
Die zweite Fraktion wurde rechromatographiert und lieferte 75 mg 3'-Methyl-3'-äthyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren (XI), das nach mehrfachem Umlösen aus Äthanol bei 117° schmolz (Gesamtausbeute 53 %).
5,218 mg Substanz: 17,740 mg CO_2; 3,330 mg H_2O;

$C_{20}H_{18}$ (258,36) Ber. C 92,98 H 7,02
Gef. C 92,81 H 7,14

UV-Spektrum (in Äthanol) (Abb. 14): λ_{max} (ε): 221 (60600); 242 (32200); 264 (42200); 295 (10300); 306,5 (14400); 319 (14200); 345 (1080) und 360 mμ (420).
IR-Spektrum (fest in KBr) s. Abb. 16 B.
Optische Drehung: 12,2 mg in 2 ml Äthanol:
$\alpha_D^{23°}$ - 0,389°; $[\alpha]_D^{23°}$ - 63,8°.
Dünnschichtchromatographie: R_f = 0,32 in Benzin m.K.

IV-3 Hydrierung des Chloranil-Dehydrierungsproduktes von 17-Methyl-17-äthyl-$\Delta^{5,13}$-18-nor-androstadienol-(3ß)

100 mg des Chloranil-Dehydrierungsproduktes (Schmp. 105-110°) in 10 ml Äthanol wurden mit 30 mg vorhydriertem PdO hydriert. Es wurden 11 ml Wasserstoff aufgenommen (Ber. 9,2 ml). Die

filtrierte Lösung wurde eingeengt auf 3 ml.

3'-Methyl-3'-äthyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (VI)

Aus der eingeengten Lösung kristallisierten 37 mg farbloser Blättchen aus, die nach zweimaligem Umlösen aus Äthanol bei 92° schmolzen.

3,940 mg Substanz: 13,290 mg CO_2; 2,730 mg H_2O;

$C_{20}H_{20}$ (260,38) Ber. C 92,26 H 7,74
Gef. C 92,05 H 7,76

UV-Spektrum (in Äthanol) (Abb. 15): λ_{max} (ε): 214 (40000); (252) (51200); 259 (63600); 280 (16520); 288 (12800); 300,5 (14000); 319,5 (1160); 335 (903); 344 (352) und 352 mμ (920).

IR-Spektrum (fest in KBr) s. Abb. 17 A.

Optische Drehung: 10,3 mg in 2 ml Äthanol:
$\alpha_D^{24°}$ - 0,146°; $[\alpha]_D^{24°}$ - 28,3°.

Dünnschichtchromatographie: R_f = 0,38 in Benzin m.K.

3'-Methyl- / 3',5-Dimethyl-3'-äthyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (VI/VII)

Aus den Mutterlaugen der Hydrierung kristallisierten nach einigem Stehen 20 mg farbloser Nadeln vom Schmp. 62° aus, die nach Umlösen aus Methanol bei 63° schmolzen und ein Gemisch von viel VII und wenig VI darstellen.

4,472 mg Substanz: 15,060 mg CO_2; 3,100 mg H_2O;

$C_{21}H_{22}$ (274,4) Ber. C 91,92 H 8,08
$C_{20}H_{20}$ (260,38) Ber. C 92,26 H 7,74
Gef. C 91,92 H 7,76

UV-Spektrum (in Äthanol) (Abb. 15): λ_{max} (ε): 215 (28800); 257 (63800); 282 (14650); 292,5 (10350); (301,5) (10750); 305 (11880); 320 (2620); 335 (660); 344 (364) und 352 mμ (520).

IR-Spektrum (fest in KBr): s. Abb. 17 B

Optische Drehung: 2,7 mg in 1 ml Äthanol:
$\alpha_D^{23°}$ - 0,125°; $[\alpha]_D^{23°}$ - 46°.

Dünnschichtchromatographie: R_f = 0,38 in Benzin m.K.

IV-4 Chloranil-Dehydrierung von Δ^5-Pregnenol-(3ß) in Anisol

6,01 g Δ^5-Pregnenol-(3ß) (V)[48] wurden mit 42 g Chloranil in 250 ml Anisol 24 Stdn. zum Sieden erhitzt. Da zu Beginn der Reaktion starke Wasserbildung beobachtet wurde, wurde ein Teil des Lösungsmittels abdestilliert bis der Siedepunkt auf 146° gestiegen war. Nach beendeter Reaktion wurde das Anisol im Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mehrmals mit Cyclohexan ausgekocht, die Lösungen filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde an Aluminiumoxyd (Brockmann, Akt. III) chromatographiert. Mit Cyclohexan und Cyclohexan/Benzol-Gemischen wurden in mehreren Fraktionen insgesamt 500 mg eines Kristallisates eluiert, das nach dem Dünnschichtchromatogramm aus hauptsächlich 2 Komponenten zusammengesetzt war.

Aus einem Teil des Kristallisates wurden nach mehrfachem Umlösen aus Äthanol 3',5-Dimethyl-3'-äthyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren (XII, R=C_2H_5) in farblosen Nadeln vom Schmp. 123/124° erhalten.

4,367 mg Substanz: 14,785 mg CO_2; 2,870 mg H_2O;

$C_{21}H_{20}$ (272,39) Ber. C 92,60 H 7,40
Gef. C 92,39 H 7,36

UV-Spektrum (in Äthanol) (Abb. 14): λ_{max} (ε): 224 (50000); (244) (25100); 264 (44000); 297 (10820); 309 (17100); 322 (17050); 347 (810); 364 (430).

IR-Spektrum (fest in KBr): s. Abb. 16 D.

Optische Drehung: 11 mg in 2 ml Äthanol:
$\alpha_D^{23°}$ - 0,309°; $[\alpha]_D^{23°}$ - 56,2°.

Dünnschichtchromatographie: R_f = 0,31 in Benzin m.K.

Ein anderer Teil (250 mg) des Rohproduktes wurde an Kieselgel feinchromatographiert. Mit Cyclohexan wurden 25 sehr kleine Fraktionen eluiert.

Die Fraktionen 4 - 7 (35 mg) waren nach dem Dünnschichtchromatogramm einheitlich und ergaben nach Umlösen aus Ätha-

nol 3-Chlor-Δ^5-Pregnen in farblosen Nadeln vom Schmp. 133°, das identisch ist (Mischschmp., IR-Spektrum) mit einem auf anderem Wege dargestellten Präparat (s.u.).

Die Fraktionen 8 - 15 (6,6 mg) enthielten nur sehr wenig Substanz. Nach dem Dünnschichtchromatogramm war eine Fraktion (1 mg) einheitlich. Da ihr UV-Spektrum vom Naphthalin-Typ ist (s.u.), könnte es sich um (1-Methyl)-17-äthyl-$\Delta^{1,3,5(10),6,8}$-östrapentaen (s.Schema 3, Formel 5) handeln.

UV-Spektrum (in Äthanol ohne Einwaage) (Abb. 19): λ_{max} (E): 228 (0,75) 250 (0,25); 273 (0,12); 284 (0,11); 304 (0,07) 322 (0,02) und 336 mμ (0,01).

Diese Banden sind auch in den UV-Spektren der anderen Fraktionen (8 - 15) zu finden.

Die Fraktionen 16 - 25 (66 mg) enthielten nach dem Dünnschichtchromatogramm 3',5-Dimethyl-3'-äthyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren.

Darstellung von 3-Chlor-Δ^5-pregnen

In Analogie zur Darstellung von Cholesterylchlorid von Daughenbaugh und Allison[71] wurden 200 mg Δ^5-Pregnenol-(3ß) mit 2 ml Thionylchlorid und 0,06 ml Pyridin 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Überschüssiges Thionylchlorid wurde mit Wasser zersetzt, die wässrige Lösung ausgeäthert, neutral gewaschen und eingeengt. Der Rückstand wurde über eine kurze Säule mit Aluminiumoxyd filtriert. Mit Benzol wurden 135 mg 3-Chlor-Δ^5-pregnen eluiert, die nach Umlösen aus Aceton einen Schmp. von 133° hatten (farbl. Nadeln).

Dünnschichtchromatographie: R_f = 0,6 in Benzin m.K.

IV-5 Hydrierung von 3',5-Dimethyl-3'-äthyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren (XII)

90 mg des Kohlenwasserstoffs vom Schmp. 123/124° in 15 ml Äthanol wurden mit 40 mg vorhydriertem PdO hydriert. Nachdem 11 ml (Ber. 8,5 ml) Wasserstoff sehr schnell aufgenommen worden waren, wurde die Reaktion abgebrochen; der Katalysator

wurde abfiltriert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand (85 mg farbl. Öl) enthielt nach dem Dünnschichtchromatogramm zwei Substanzen. Deshalb wurde ein Teil (24 mg) präparativ dünnschichtchromatographiert. Nach dem Dünnschichtchromatogramm gelang die Trennung in die beiden Komponenten in 2 Fraktionen. Das UV-Spektrum der ersten (2 mg) entspricht einem mindest 4-fach substituierten Naphthalin-Chromophor, der durch Weiterhydrieren des Phenanthrensystems entstanden sein kann (s. Fußnote S. 28 und S. 37).

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε): 229 (54100); 236 (85000); 258 (4180); (272) (4760); 282,5 (5400); 291 (4480); (303) (1850); 310 (1310); 316 (1880); 324 (1480) und 331 mμ (2900).

Das UV-Spektrum der zweiten Fraktion (14 mg) ist vom Phenanthrentyp und ist identisch mit dem reinen Hydrierungsprodukt, das durch Chromatographieren an Kieselgel erhalten wurde: 66 mg Hydrierungsprodukt ergaben hierbei nach Elution mit Cyclohexan 6 mg der Verbindung vom Naphthalin-Typ, eine Fraktion (6,6 mg) eines Gemisches und 50 mg 3',5-Dimethyl-3'-äthyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren. Letzteres kristallisierte nicht und wurde als farbloses Öl zur Analyse geschickt.

4,893 mg Substanz: 16,440 mg CO_2; 3,590 mg H_2O;

$C_{21}H_{22}$ (274,4) Ber. C 91,92 H 8,08
Gef. C 91,71 H 8,21

UV-Spektrum (in Äthanol der Kristalle Schmp.60°,s.u.,Abb.15) λ_{max} (ε): 213 (27000); 256,5 (70700); (272,5) (20000); 282 (12900); 293 (11850); 305 (14900); 322 (550); 337 (525) und 353 mμ (380).

IR-Spektrum (fest in KBr der Kristalle Schmp. 60°, s.u., Abb. 17 D).

Optische Drehung: 15,7 mg in 2 ml Äthanol: $\alpha_D^{23°}$ - 0,247°; $[\alpha]_D^{23°}$ - 31,5°.

Dünnschichtchromatographie: R_f = 0,36 in Benzin m.K.

Nach mehreren Wochen wurde das Öl mit Kristallen des Gemisches 3'-Methyl- / 3',5-Dimethyl-3'-äthyl-1:2-cyclopenteno-phenan-

thren vom Schmp. 63° (s. IV-3) angeimpft, darauf kristallisierte es durch. Nach Umlösen aus Methanol wurde 3',5-Dimethyl-3'-äthyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren in farblosen Nadeln vom Schmp. 60° erhalten.

IV-6 1',2'-Dihydroxy-3',5-dimethyl-3'-äthyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (IX) und Diacetat (X)

215 mg 3',5-Dimethyl-3'-äthyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren (XII, R=C_2H_5) wurden in 20 ml abs. Benzol gelöst und mit einer Lösung von 200 mg Osmiumtetroxyd in 10 ml abs. Äther und 0,3 ml Pyridin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach 7-tägigem Stehen bei Raumtemperatur (es kristallisierte kein Osmiumsäure-Pyridin-Addukt aus)[69] in siedende Suspension von 500 mg Lithiumaluminiumhydrid getropft und 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid wurde darauf mit Essigester zersetzt. Das Gemisch wurde nach Zugabe von Wasser und Ansäuern filtriert und das Filtrat mehrfach ausgeäthert. Der nach Waschen und Trocknen der ätherischen Lösung und Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand (140 mg) wurde an Aluminiumoxyd (Brockmann, Akt. III) chromatographiert. Mit Chloroform/Methanol-Gemischen wurden 75 mg eines dünnschichtchromatographisch nicht ganz einheitlichen öligen Produktes eluiert. 15 mg davon wurden präparativ dünnschichtchromatographiert und ergaben 10 mg des nach dem Dünnschichtchromatogramm reinen Diols (IX), das jedoch nicht kristallisierte.

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε): 212,5 (21800); 226 (13600); 256,5 (70200); (272) (15400); 281 (11100); 292 (9850); 303 (12200); 335 (265) und 352 mμ (89).
IR-Spektrum (in flüssiger Form): ν_{O-H} = 2,95 μ, ν_{C-O} = 9,2 μ.
Dünnschichtchromatographie: R_f = 0,64 in Chloroform/10 % Methanol m.K.

Acetylierung

Die Hauptmenge (44 mg) des nicht ganz reinen Diols wurde in 3 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 1,5 ml Essigsäureanhydrid 14 Stdn. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Reaktiongemisch wurde dann mit Wasser versetzt, angesäuert und ausgeäthert, die ätherische Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand (50 mg) wurde an Kieselgel chromatographiert. Nach Elution mit Chloroform wurden 5 kristallisierende Fraktionen (25,7 mg) erhalten. Daraus wurde durch Umlösen aus Methanol 1',2'-Dihydroxy-3',5-dimethyl-3'-äthyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren-diacetat (X) in farblosen Würfeln erhalten, das bei schnellem Erhitzen bei 130°, bei langsamem Erhitzen nach Sintern bei 152° schmolz.

4,603 mg Substanz: 12,960 mg CO_2; 2,730 mg H_2O;

$C_{25}H_{26}O_4$ (390,483) Ber. C 76,90 H 6,71
Gef. C 76,86 H 6,64

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε): 212,5 (24000); 226 (16000); 257 (75000); 281 (11700); 292,5 (11800); 304 (14500); 331 (440) und 352 mμ (290).
IR-Spektrum (fest in KBr): (keine ν_{OH}-Bande!) $\nu_{C=O}$ = 5,71μ; ν_{C-O} 8,06, 9,61 μ.
Dünnschichtchromatographie: R_f = 0,6 in Chloroform m.K.

2'-Acetoxy-3'-Methyl-3'-hydroxy-1:2-cyclopenteno-phenanthren

20 mg 2',3'-Dihydroxy-3'-methyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren[5] wurden in der gleichen Weise wie oben beschrieben acetyliert. Beim Chromatographieren des Rückstandes an Kieselgel wurde mit Chloroform praktisch die ganze Menge in einer Fraktion eluiert. Nach Umlösen aus Benzol/Benzin wurden 5 mg schwach gefärbte Kristalle vom Schmp. 155/158° erhalten, die nach dem Dünnschichtchromatogramm weitgehend einheitlich waren.

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε): 214 (41200); 250 (56900); 257 (74500); 279 (16300); 286,5 (12700); 299 (16450); 318 (668); 334 (810) und 350 mμ (710).

IR-Spektrum (fest in KBr): ν_{O-H} = 2,92 µ; $\nu_{C=O}$ = 5,81 µ; ν_{C-O} = 7,9 µ; 7,95 µ; 9,6µ; ν_{γ} = 12,3 µ; 13,44 µ;
Dünnschichtchromatographie: R_f = 0,3 in Chloroform m.K.

Nach dem IR-Spektrum ist eindeutig ein Monoacetat entstanden (OH-Bande). Auch der R_f-Wert im Dünnschichtchromatogramm spricht dafür, daß noch eine Hydroxylgruppe vorhanden ist (vgl. R_f-Wert = 0,6 des Diacetates X, s.o.).

IV-7 Chloranil-Dehydrierung von Δ^5-Pregnenol-(3ß) in p-Xylol

2,84 g Δ^5-Pregnenol-(3ß) (V) wurden mit 20 g Chloranil in 120 ml p-Xylol 60 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das p-Xylol wurde dann am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mehrmals mit Cyclohexan ausgekocht, die Lösungen filtriert und eingeengt und der Rückstand an Aluminiumoxyd (Brockmann, Akt. III) chromatographiert. Mit Cyclohexan und Cyclohexan/Benzol-Gemischen wurden 12 Fraktionen (672 mg) eluiert.

Die Fraktionen 1 - 5 (167 mg) waren farblos und teilweise krist. Sie enthielten nach dem Dünnschichtchromatogramm hauptsächlich 3-Chlor-Δ^5-pregnen (s.o.).

Die Fraktionen 6 - 8 (160 mg) waren gelb und ölig. Sie enthielten neben wenig 3-Chlor-Δ^5-pregnen nach dem Dünnschichtchromatogramm hauptsächlich 2 Substanzen, die durch Chromatographieren an Kieselgel getrennt wurden: Mit Cyclohexan wurden 18(') Fraktionen eluiert.

Die Fraktionen 1' - 5' enthielten nach dem Dünnschichtchromatogramm 18 mg 3-Chlor-Δ^5-pregnen.

Die Fraktionen 6' - 9' (33 mg) waren nach dem Dünnschichtchromatogramm einheitlich und stellten schwach gelb gefärbte Öle dar ((1-Methyl)-17-äthyl-$\Delta^{1,3,5(10),6,8,11,14}$-östraheptaen (s. Schema 3, 6)).

UV-Spektrum (in Äthanol) (Abb. 19): λ_{max} (ε für MG 274): 235 (26200); (248) (28000); 256 (34600); 264 (31400); 282,5 (13900); 293,5 (12600); 306 (11230); 321,5 (3180); (345) (1160) und (356) mμ (808).
IR-Spektrum (in flüssiger Form): ν_γ = 12,25 μ; 13,45 μ.
Dünnschichtchromatographie: R_f = 0,37 in Benzin m.K.

Die Fraktionen 10' - 11' (23,5 mg) waren nach dem Dünnschichtchromatogramm ein Gemisch.

Die Fraktionen 12'- 16' waren einheitlich und kristallisierten (50 mg). Sie ergaben nach Umlösen aus Äthanol 30 mg farbloser Nadeln vom Schmp. 111° (s.u.)

Die Fraktionen 9 - 11 (150 mg) waren rot gefärbt und kristallin. Sie wurden zusammen mit Kristallisationsmutterlaugen (12'-16') an Aluminiumoxyd (Brockmann, Akt. III) chromatographiert. Mit Benzin/Benzol 1:1 wurden 140 mg eines schwach gefärbten Öles eluiert, das sich in Äthanol nur teilweise löste.

Der schwerlösliche Anteil kristallisierte und ergab nach Umlösen aus Benzol Di-p-xylyl-tetrachlorhydrochinonäther (s. Schema 4, Formel 8) in farblosen Nadeln vom Schmp. 202°.
4,897 mg Substanz: 10,400 mg CO_2; 1,690 mg H_2O.
4,597 mg Substanz: 2,06 ml n/50 $AgNO_3$.

$C_{22}H_{18}O_2Cl_4$ (457,214) Ber. C 57,79 H 3,97 Cl 31,24
Gef. C 57,98 H 3,86 Cl 31,78

UV-Spektrum (in Äthanol) (Abb. 20): λ_{max} (ε): 211 (77000); (263) (1300); (268) (870); 272,5 (825); (286) (1080) und 295 mμ (1300).
IR-Spektrum (fest in KBr) s. Abb. 21
Dünnschichthchromatographie: R_f = 0,73 in Chloroform m.K.

3'-Methyl- / 3',5-Dimethyl-3'-äthyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren (IV)

Der Rückstand des alkohollöslichen Teils wurde an Kieselgel chromatographiert. Mit Cyclohexan wurden 2 Fraktionen erhal-

ten, von denen die erste (50 mg) ölig, die zweite (22 mg) kristallisiert war. Letztere ergab nach zweimaligem Umlösen aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 111,5°. Die ölige Fraktion wurde rechromatographiert und lieferte weitere 20,3 mg der Verbindung (einheitlich im Dünnschichtchromatogramm). Das Kristallisat ist ein Gemisch von 3'-Methyl- und 3',5-Dimethyl-3'-äthyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadienophenanthren (IV b).

4,358 mg Substanz: 14,795 mg CO_2; 2,830 mg H_2O;

$C_{21}H_{20}$	(272,39)	Ber.	C 92,60	H 7,40
$C_{20}H_{18}$	(258,36)	Ber.	C 92,98	H 7,02
		Gef.	C 92,66	H 7,27

UV-Spektrum (in Äthanol) (Abb. 14): λ_{max} (ε): 221 (53600); 242 (29500); 264 (44000); 295 (11000); 307 (15880); 320 (15650); 345,5 (945) und 362 mμ (600).

IR-Spektrum (fest in KBr): s.Abb. 16 C.

Optische Drehung: 13 mg in 2 ml Äthanol:
$\alpha_D^{23°}$ - 0,334°; $[\alpha]_D^{23°}$ - 51,3°.

Dünnschichtchromatographie: R_f = 0,37 in Benzin m.K.

IV-8 Hydrierung des Chloranil-Dehydrierungsproduktes von Δ^5-Pregnenol-(3β) (Xylol-Ansatz)

43,6 mg des Chloranildehydrierungsproduktes in 10 ml Äthanol wurden mit 30 mg vorhydriertem PdO hydriert. Die Reaktion wurde nach Aufnahme von 4,9 ml Wasserstoff (Ber. 4,0 ml) abgebrochen.

3'-Methyl- / 3',5-Dimethyl-3'-äthyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (VI/VII)

Die filtrierte und eingeengte Lösung ergab wenig farblose Nadeln vom Schmp. 63°. Vom Filtrat wurde das Äthanol abgedampft. Beim Lösen des Rückstandes in Methanol blieb ein gelber Öltropfen ungelöst, von dem dekantiert wurde. Aus der farblosen Lösung kristallisierten 4 mg farbloser Nadeln vom Schmp. 62/63° aus. UV- und IR-Spektrum sind iden-

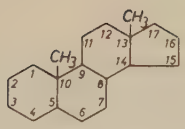
tisch mit denen des in IV-3 beschriebenen Gemisches von viel 3',5-Dimethyl- und wenig 3'-Methyl-3'-äthyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren. Der Mischschmp. zeigte aber eine Depression von 6°.

UV-Spektrum (in Äthanol) (Abb. 15): λ_{max} (ε): 214,5 (29400); 257 (63500); 280 (14000); 292,5 (10500); 305 (11950); 320 (2180); 335 (650); 344 (350) und 352 mμ (495).
IR-Spektrum (fest in KBr) s. Abb. 17 C.
Optische Drehung: 1,8 mg in 1 ml Äthanol:
$\alpha_D^{23°}$ - 0,081° ; $[\alpha]_D^{23°}$ - 43°.

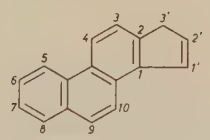
Der Rückstand der Mutterlauge der Kristalle vom Schmp. 62/63° wurde bei einer präparativen Dünnschichtchromatographie in 3 Fraktionen (je 4 mg) unterteilt, die jedoch alle nach dem Dünnschichtchromatogramm wiederum nur das Gemisch enthielten.

Der Öltropfen enthielt nach dem Dünnschichtchromatogramm noch eine zweite Substanz und wurde deshalb in einer präparativen Dünnschichtchromatographie in 2 Fraktionen unterteilt. Dabei wurde aber lediglich eine Fraktion erhalten, die einen größeren Anteil an 3'-Methyl-3'-äthyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren enthielt. Das UV-Spektrum dieser Fraktion entspricht demjenigen eines Gemisches aus 3'-Methyl- und 3',5-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren.

VII. Zusammenfassung



Steran-Bezifferung



Phenanthren-Bezifferung

Bei der Behandlung von Steroiden der Cholesterin- und der Pregnan-Reihe mit Chloranil in siedendem p-Xylol oder Anisol entstehen 1:2-Cyclopentadieno-phenanthren-Kohlenwasserstoffe, die einen bisher unbekannten Dehydrierungstyp von Steroiden darstellen.

Die durchgeführten Untersuchungen zeigen, daß das Vierringsystem der Steroide bei der Dehydrierung erhalten bleibt, die zusätzliche Doppelbindung im Fünfring in 1'-Stellung steht, die ursprünglich 13-ständige (Steran-Bezifferung), angulare Methylgruppe in die 3'-Stellung (Phenanthren-Bezifferung) und die ursprünglich 10-ständige, angulare Methylgruppe in die 5-Stellung wandert oder auch abgespalten wird.

Das für den Verlauf der Chloranil-Dehydrierung wichtige Verhalten der 10-ständigen angularen Methylgruppe wird für eine andere Aromatisierungsreaktion, die Aromatisierung des Ringes A von Steroiden bei der Dienol-Benzol-Umlagerung, aufgeklärt. Diese verläuft bei $\Delta^{1,4}$-Dienon-(3)-steroiden und $\Delta^{1,4,6}$-Trienon-(3)-steroiden nach direkter oder homologer Reduktion (Methylmagnesiumjodid) der Ketogruppe analog der säurekatalysierten Dienon-Phenol-Umlagerung unter der Einwirkung von Acetanhydrid-Schwefelsäure: Aus $\Delta^{1,4}$-Dienol-(3)-steroiden entstehen 4-Methyl-, aus $\Delta^{1,4,6}$-Trienol-(3)-steroiden dagegen 1-Methyl- Ring A-benzoide Verbindungen. - Der Beweis für die 4-Stellung der Methylgruppe bei dem aus $\Delta^{1,4}$-Cholestadienon-(3) durch Reduktion mit Lithiumaluminium-

hydrid und anschliessender Behandlung mit Säuren von H. Dannenberg und Mitarb. erhaltenen Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestatrien wurde insbesondere durch Überführung in 3',8-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren bei der Dehydrierung mit Selen erbracht.

Bei der Dehydrierung von durch Dienol-Benzol-Umlagerung dargestelltem 4-Methyl-$\Delta^{1,3,5(10)}$-19-nor-cholestatrien mit Chloranil entsteht mit einer Ausbeute von 38 % 3',8-Dimethyl-3'-isooctyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren, dessen Konstitution durch Selen-Dehydrierung seines Hydrierungsproduktes zum 3',8-Dimethyl-1:2-cyclopenteno-phenanthren (Beweis für die Vierringstruktur) und durch Oxydation mit Ozon bzw. Osmiumtetroxyd (Beweis für die Lage der zusätzlichen Doppelbindung im Fünfring) gesichert werden konnte.

Der Beweis für die Wanderung der 13-ständigen, angularen Methylgruppe bei der Chloranil-Dehydrierung in die 3'-Stellung des Dehydrierungsproduktes wird dadurch erbracht, daß der Umlagerungsschritt vor der Dehydrierung durchgeführt wird: 17-Methyl-17-äthyl-$\Delta^{5,13}$-18-nor-androstadienol-(3ß) und Δ^{5}-Pregnenol-(3ß) liefern identische 3',3'-disubstituierte Verbindungen: (-)-3'-Methyl-3'-äthyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren und sein 5-Methyl-Homologes. Die ursprünglich 10-ständige Methylgruppe der Steroide wird also entweder abgespalten oder wandert in die 5-Stellung.

Die durchgeführten Untersuchungen erlauben unter Berücksichtigung der spektralen Daten den Schluß, daß es sich bei den von H. Dannenberg und Mitarb. durch Chloranil-Dehydrierung von Cholesterin erhaltenen Kohlenwasserstoffen um 3'-Methyl- und 3',5-Dimethyl-3'-isooctyl-$\Delta^{1'}$-1:2-cyclopentadieno-phenanthren handelt.

Unter Berücksichtigung der Arbeiten von E.A. Braude, L.M. Jackman und R.P. Linstead wird ein Schema für den Mechanismus der Dehydrierung mit Chloranil aufgestellt, das die Bildung der Dehydrierungsprodukte der Steroide sowie die aus Chloranil und p-Xylol entstehenden Nebenprodukte erklärt. Die Isolierung von 2,5,4'-Trimethyl-diphenylmethan liefert einen weiteren Beweis für einen ionischen Reaktionsmechanismus.

VIII. Literaturverzeichnis

1.) I.W.Cook: J.chem.Soc. 1950, 1210.-

2.) W.Bergmann: Z.Krebsforsch. 48, 546 (1939).-

3.) Zusammenfassung H.Dannenberg: Dtsch.Med.Woschr. 83, 1726 (1958).-

4.) H.Dannenberg, H.Scheurlen, D.Dannenberg-von Dresler: Hoppe Seyler's Z.physiol.Chem. 303, 282 (1956).-

5.) H.Dannenberg, D.Dannenberg-v.Dresler, H.-G.Neumann: Liebigs Ann.Chem. 636, 74 (1960).-

6.) UV-Spektren von Methylhomologen des 1:2-Cyclopentenophenanthrens s.H.Dannenberg, W.Steidle: Z.Naturforsch. 9b, 294 (1954).-

7.) IR-Spektren von Methylhomologen des 1:2-Cyclopentenophenanthrens s. H.Dannenberg, U.Schiedt; W.Steidle: Z.Naturforsch. 8b, 269 (1953).-

8.) H.Dannenberg, Ch.D.Doering: Hoppe Seyler's Z.physiol. Chem. 311, 84 (1958).-

9.) H.Plieninger, G.Keilich: Angew.Chem. 68, 618 (1956), Chem.Ber. 91, 1891 (1958).-

10.) A.Dreiding, W.Pummer, A.Tomasewski: J.Amer.chem.Soc. 75, 3159 (1953), J.Amer.chem.Soc. 75, 3162 (1953).-

11.) A.Cohen, I.W.Cook, C.L.Hewett: J.chem.Soc. 1935, 445.-

12.) R.B.Woodward, H.H.Inhoffen, Larson und Menzel: Chem. Ber. 86, 594 (1953).-

13.) W.Steidle: Dissertation, Tübingen 1953.-
E.Bieneck, Dissertation, Tübingen 1946.-

14.) A.Butenandt, H.Dannenberg, W.Steidle: Z.Naturforsch. 9b, 288 (1954).-

15.) H.Lettrè, H.H.Inhoffen, W.Tschesche: Sterine, Gallensäuren, Bd. II, S. 643, Enke Verlag Stuttgart 1959.-

16.) C.Djerassi, G.Rosenkranz, J.Romo, I.Pataki, S.Kaufmann: J.Amer.chem.Soc. 72, 4540 (1950).-

17.) J.Romo, C.Djerassi, G.Rosenkranz: J.Organ.Chem. 15, 896 (1950).-

18.) M.J.Gentless, I.B.Moss, H.L.Herzog, E.B.Hershberg: J.Amer.chem.Soc. 80, 3702 (1958).-

19.) L.F.Fieser, M.Fieser: Natural Products Related to Phenanthren, Reinhold Publ.Corp. New York, N.Y. 3. Aufl. 1949 S. 147.-

20.) O.Diels, W.Gädke, P.Kording: Liebigs Ann.Chem. 459, 1 (1927).-

21.) I.W.Cook, C.L.Hewett, W.V.Meyneord, E.M.F.Roe: Chem. and Ind. 53, 569 (1934), J.chem.Soc. 1934, 1727.-

22.) E.Bergmann: J.Amer.chem.Soc. 60, 2306 (1938).-

23.) L.Mamoli, A.Vercellone: Chem.Ber. 70, 470, 2079 (1937).-

24.) L.I.Bellamy: The infrared Spectra of complex Molecules, 2. Auflage 1958 S. 75.-

25.) K.von Auwers und Mitarb.: Liebigs Ann.Chem. 425, 217 (1924) und frühere Arbeiten.-

26.) C.Djerassi, G.Rosenkranz, I.Romo, S.Kaufmann, I.Pataki: J.Amer.chem.Soc. 72, 4534 (1950).-

27.) R.A.Morton, A.I.A.de Gouveia: J.chem.Soc. 1934, 916.-

28.) P.Ramart-Lucas, M.I.Hoch: Bull.Soc.Chim.France 1938, 848.-

29.) Ch.D.Doering, Diplomarbeit München 1959.-

30.) R.Albrecht, C.Tamm: Helv.chim.Acta 40, 2217 (1957).-

31.) F.Sondheimer, M.Velasco, E.Bartres, G.Rosenkranz: Chem. and Ind. 1954, 1482; I.K.Norimbersky, G.F.Woods: J.chem.Soc. 1955, 3426.-

32.) H.Budzikiewicz, H.Janda: Monatsh.f.Chemie 91, 1043 (1960).-

33.) F.Neumann, G.Rosenkranz, I.Romo, C.Djerassi: J.Amer. chem.Soc. 73, 5478 (1951).-

34.) H.H.Inhoffen, K.Bruckner, K.Irmscher, G.Quinkest: Chem.Ber. 88, 1424 (1955).-

35.) R.T.Arnold, J.S.Buckley,jr., J.Richter: J.Amer.chem.Soc. 69, 2322 (1947).-

36.) H.Dannenberg im Druck; vergl. l.c. 29.).-

37.) R.B.Woodward, T.Singh: J.Amer.chem.Soc. 72, 494 (1950); R.T.Arnold, J.S.Buckley,jr., R.M.Dodson: J.Amer.chem. Soc. 72, 3153 (1950); R.H.Burnell, W.J.Taylor: J.Chem. Soc. (London) 1954, 3486; S.W.Fenton, R.T.Arnold, H.E. Fritz: J.Amer.chem.Soc. 77, 5983 (1955); R.B.Woodward, "Perspectives in Organic Chemistry", Interscience Publishers, Inc. New York, N.Y., 1956, S. 178; S.M.Bloom: J.Amer.chem.Soc. 80, 6280 (1958), 81, 4728 (1959).-

38.) H.Dannenberg, D.Dannenberg-v.Dresler, T.Köhler: Chem. Ber. 93, 1989 (1960).-

39.) W.R.Nes, E.Mosettig: J.Amer.chem.Soc. 76, 3182 (1954).-

40.) W.R.Nes, E.Mosettig: J.Amer.chem.Soc. 75, 2787 (1953); 76, 3186; W.R.Nes: J.Amer.chem.Soc. 78, 193 (1956); W.R.Nes, R.B.Kostic, E.Mosettig: J.Amer.chem.Soc. 78, 436, 6423 (1956); W.R.Nes, J.A.Steele: J.organ.Chem. 22, 1457 (1957); W.R.Nes, J.A.Steele, E.Mosettig: J. Amer.chem.Soc. 80, 5230, 5233 (1958); A.W.Burgstahler, E.Mosettig: J.Amer.chem.Soc. 81, 3697 (1959).-

41.) A.W.Burgstahler: J.Amer.chem.Soc. 79, 6047 (1957).-

42.) P.Bladon: J.chem.Soc. (London) 1955, 2176.-

43.) V.Tsuda, K.Arima, R.Hayatsu: J.Amer.chem.Soc. 76, 2933 (1954); M.Nakazaki, S.Isoe: Biochem.Soc.Japan 32, 1202 (1959).-

44.) E.Clar: Aromatische Kohlenwasserstoffe, Springer Verlag 2. Aufl. 1952, S. 143.-

45.) A.Butenandt, H.Cobler, J.Schmidt: Chem.Ber. 69, 448 (1936).-

46.) A.Butenandt, J.Schmidt-Thomé: Chem.Ber. 69, 882 (1936).-

47.) K.Stich, G.Rotzler, T.Reichstein: Helv.chim.Acta 42, 1480 (1959).-

48.) Huang Minlon: J.Amer.chem.Soc. 71, 3301 (1949).-

49.) B.Riegel, M.H.Gold, M.A.Kubico: J.Amer.chem.Soc. 65, 1772 (1943).-

50.) H.Dannenberg: Chem.Ber. 89, 1326 (1956).-

51.) H.Scheurlen, Dissertation Tübingen 1954.-

52.) R.F.Moore, W.A.Waters: J.chem.Soc. 1953, 3405.-

53.) N.Dost, K.van Nes: Rec.trav.chim.Pays-Bas 70, 403 (1951).-

54.) H.Dannenberg, Y.T.Lin: unveröffentlicht.-

55.) G.S.Hammond, G.B.Lucas: J.Amer.chem.Soc. 77, 3249 (1955).-

56.) E.A.Braude, L.M.Jackman, R.P.Linstead: J.chem.Soc. 1954, 3548, 3564.-

57.) E.A.Braude, A.G.Brook, R.P.Linstead: J.chem.Soc. 1954, 3569, 3574.-

58.) I.R.Barnard, L.M.Jackman: J.chem.Soc. 1960, 3110.-

59.) E.A.Braude, L.M.Jackman, R.P.Linstead, I.S.Shannon: J.chem.Soc. 1960, 3116.-

60.) E.A.Braude, L.M.Jackman, R.P.Linstead, G.Lowe: J.chem. Soc. 1960, 3123.-

61.) E.A.Braude, L.M.Jackman, R.P.Linstead, G.Lowe: J.chem. Soc. 1960, 3133.-

62.) E.A.Braude, J.Hannah, S.R.Linstead: J.chem.Soc. 1960, 3249.-

63.) V.Franzen, H.Krauch: Chemiker Ztg. 80, 67 (1956).-

64.) E.I.Agnello, G.D.Laubach: J.Amer.chem.Soc. 82, 4293 (1960).-

65.) E.Stahl: Chemiker Ztg. 82, Heft 10 (1958).-

66.) E.Hecker: Verteilungsverfahren im Laboratorium, S. 45, Verlag Chemie 1955.-

67.) H.H.Inhoffen: Chem.Ber. 73, 451 (1940).-

68.) V.Prelog, L.Ruzicka, P.Stein: Helv.chim.Acta 22, 2222 (1943).-

69.) R.Criegee, B.Marchand, H.Wannowius: Liebigs Ann.Chem. 550, 99 (1942).-

70.) A.Girard, G.Sandulesco: Helv.chim.Acta 19, 1095 (1936).-

71.) P.Daughengaugh, I.B.Allison: J.Amer.chem.Soc. 51, 3665 (1929).-

Lebenslauf

Am 10. August 1933 wurde ich als Sohn des kaufmännischen Geschäftsführers Hans Neumann und seiner Ehefrau Agate, geb. Hartmann, in München geboren.

Von 1939 bis 1943 besuchte ich die Volksschule in München, dann kriegsbedingt, die Anette-von-Droste-Hülshoff-Schule im KLV-Lager in Reit im Winkl als Gast; von 1946 bis 1948 das Staatliche Landschulheim Marquartstein und ab 1948 die Maria-Theresia-Oberrealschule in München, wo ich 1951 die Reifeprüfung bestand.

Im Wintersemester 1951/52 begann ich das Chemie-Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich im Oktober 1955 die Diplom-Vorprüfung und im Mai 1958 die Diplom-Chemiker-Hauptprüfung ablegte.

Nach dem Vordiplom war ich 1 Jahr als Vertreter der Naturwissenschaftlichen Fakultät im ASTA als Pressereferent tätig; außerdem bemühte ich mich um den Aufbau einer chemischen Fachschaft an der Universität.

Vom Juni 1958 bis zum Oktober 1959 führte ich am Max-Planck-Institut für Biochemie, München, meine Diplomarbeit und darauf bis zum Februar 1961 meine Doktorarbeit durch.